

PROYECTO DE PROSPECTO

Corretal®

Capecitabina 500 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA BRASILEIRA

Este medicamento contiene lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, p. ej. galactosemia, insuficiencia de lactasa de lapp o de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

Capecitabina 500 mg

Excipientes:

Núcleo: Lactosa anhidra 31,033 mg, Celulosa microcristalina (tipo 102) 23,380 mg, Hipromelosa 12,309 mg, Croscarmelosa sódica 36,900 mg, Edetato disódico 0,615 mg, Estearato de magnesio 10,763 mg.

Cubierta: Hipromelosa 18,889 mg, Polietilenglicol 1,868 mg, Dióxido de titanio 6,753 mg, óxido de hierro rojo (CI 77491) 0,167 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico (antimetabolito).

Código ATC: L01BC06

INDICACIONES:

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 antraciclinas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver *Propiedades farmacocinéticas*). La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales así como en tejidos normales aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con

docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (upregulation) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

Absorción

Tras la administración oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de AUC de 5'-DFUR y del AUC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} en µg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} en horas) fue 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores del AUC_{0-∞} en µg.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

Distribución

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

Biotransformación

En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n=8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n=8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente el 5-FU se cataboliza por el enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (FUH₂) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de

pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β -ureido-propionasa transforma el FUPA a α -fluoro- β -alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (ver secciones *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones*).

Eliminación

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 y 3.23 respectivamente. Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia en combinación

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población tras el tratamiento con capecitabina de 505 pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas.

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

Pacientes con insuficiencia renal.

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

Pacientes de edad avanzada.

En base a los análisis de farmacocinética en la población, que incluyeron pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) e incluyó 234 (46%) de pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El AUC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el AUC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos.

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

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 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Durante los estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto revirtió después de un descanso terapéutico. Además, durante un estudio de 13 semanas, aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores de los ratones macho; no obstante, estos efectos fueron reversibles después de un descanso terapéutico (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se observó un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis. A altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.

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

Posología

Posología recomendada (ver *Propiedades farmacodinámicas*):

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

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

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800 – 1.000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada (ver *Propiedades farmacodinámicas*). En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m² de irinotecán. La inclusión de

bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

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

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/m²

Nivel de dosis de 1.250 mg/m ² (dos veces al día)		
Superficie corporal	Dosis por administración	Número de tabletas de 500 mg por administración (cada toma debe administrarse por la mañana y por la noche).
≤ 1.26- 1.38	1500	3
1.39-1.78	2000	4
1.79-2,18	2500	5
≥ 2,19 *	2500 - 3000	5-6

*El médico debe realizar una evaluación riesgo-beneficio para elegir la dosis adecuada.

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

Nivel de dosis de 1.000 mg/m ² (dos veces al día)		
Superficie corporal	Dosis por administración	Número de tabletas de 500 mg por administración (cada toma debe administrarse por la mañana y por la noche).
≤ 1.26- 1.38	1000	2
1.39-1.78	1500	3
1.79-2,18	2000	4
≥ 2,19 *	2000-2500	4-5

*El médico debe realizar una evaluación riesgo-beneficio para elegir la dosis adecuada.

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)
• Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
• Grado 2		
1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
2ª Aparición		75%
3ª Aparición		50%
4ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
Grado 3		
1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
2ª Aparición		50%
3ª Aparición		No procede
Grado 4		
1ª Aparición	Interrumpir de forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente	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, ver *Advertencias y precauciones*.

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 1.250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1.000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la tabla 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Corretal®. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también "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 ≥ 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

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

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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 *Advertencias y precauciones*),
- 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 con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*),
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 llegan 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 ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (ver *Posología y forma de administración*).

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 *Posología y forma de administración*).

Síndrome mano-pie

El síndrome mano-pie también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmoplantar 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 ó 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 Corretal® existe cierta evidencia que el dexpanthenol 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 *Reacciones adversas*).

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 *Reacciones adversas*).

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 *Reacciones adversas*).

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 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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 $\leq 3,0$ x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5$ x 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 *Posología y forma de administración* y *Contraindicaciones*).

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 provocadas 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 *Contraindicaciones*) 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 Corretal® 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 *Sobredosisificación*). 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

Corretal® puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento con Corretal® 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.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacción con otros medicamentos

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 las *Advertencias y precauciones*.

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 3.000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2.000 mg/m² 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.

Sorivudina y análogos

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada 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 (ver *Contraindicaciones*). 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.

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/m² por día), la DMT de capecitabina fue de 2.000 mg/m² por día mientras que fue de 3.000 mg/m² por día cuando se empleó capecitabina sola.

Radioterapia

La dosis máxima tolerada (MTD) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD de capecitabina es de 2.000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino

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

Bevacizumab

Bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos.

Interacción con alimentos

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

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. Durante el tratamiento se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción.

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. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con capecitabina.

Fertilidad

No hay datos sobre Corretal® 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 (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3.000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante. En la sección *Propiedades farmacodinámicas*, 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 palmoplantar), 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en Monoterapia

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

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

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias			
	Muy frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Poco frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de	Raras/Muy raras Experiencia poscomercialización
				<i>n</i>

			<i>relevancia médica</i>	
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 (incluso quistes y pólipos)			Lipoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia Anemia	Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica Aumento del índice normalizado internacional (INR)/Tiempo prolongado de protrombina	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema (rara)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación Disminución del peso	Diabetes Hipopotasemia Alteración del apetito Malnutrición Hipertrigliceridemia	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión	Estado de confusión Ataque de pánico Humor deprimido Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Letargia Vértigo Parestesia Disgeusia	Afasia Alteración de la memoria Ataxia Síncope Trastornos del equilibrio	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)

			Trastornos sensoriales Neuropatía periférica	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Irritación ocular	Agudeza visual disminuida Diplopía	Estenosis del conducto lagrimal (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 hepato biliares		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 de 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) (véase Precauciones y advertencias)
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	Fiebre 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 *Advertencias y Precauciones*)

Capecitabina en terapia de combinación

La tabla 5 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las RAMs se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia (ver tabla 4). Las RAMs poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en la literatura y/o en 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	Frecuencias		
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>
Infecciones e infestaciones		Herpes zóster Infección del tracto urinario Candidiasis oral Infección del tracto respiratorio superior Rinitis Gripe +Infección Herpes oral	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Neutropenia +Leucopenia +Anemia +Fiebre neutropénica Trombocitopenia	Depresión de la médula ósea +Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hiperglicemia	
Trastornos psiquiátricos		Alteraciones del sueño Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia y disestesia Neuropatía periférica Neuropatía periférica sensitiva	Neurotoxicidad Temblor Neuralgia Reacción de	

	Disgeusia Cefalea	hipersensibilidad Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales Ojo seco Dolor ocular Alteración visual Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Zumbido en los oídos Hipoacusia	
Trastornos cardíacos		Fibrilación atrial Isquemia cardíaca/infarto	
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores Hipertensión +Embolismo y trombosis	Rubor Hipotensión Crisis hipertensiva Sofocos 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 tejido subcutáneo	Alopecia Alteración ungueal	Hiperhidrosis Rash eritematoso Urticaria Sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula Espasmos musculares Trismo Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Proteinuria Disminución del clearance renal de creatinina	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)

		Disuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fiebre Debilidad +Letargia Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa Dolor en las extremidades Dolor Escalofríos Dolor torácico Sintomatología gripal +Fiebre Reacciones relacionadas con la infusión Reacción en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la infusión 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 *Advertencias y Precauciones*)

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

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

Diarrea (ver Advertencias y Precauciones)

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

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

Cardiotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones)

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%.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (ver Posología y Forma de Administración)

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

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

Sexo

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del 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 Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas):

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) (ver *Propiedades farmacocinéticas*). 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 sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655”

PERIODO DE VALIDEZ

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIONES

Corretal® 500 mg: Estuche conteniendo 120 comprimidos recubiertos

**TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL
ENVASE**

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MÉDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°59945.

Importado por:

Eurofarma Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada

Bs. As., Argentina. CP: B1751AAP

Tel/Fax: (54-11) 4003-6400

Dirección técnica: Farmacéutico Sergio Omar Berrueta

Elaborado en:

Eurofarma Laboratórios S.A.

Rodovia Castelo Branco N° 3565 KM 35.6

Barrio Itaqui, Itapevi, San Pablo, Brasil

Fecha de última revisión: sep 2023