BODABINA
CAPECITABINA 500 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina

Formula Cualicuantitativa
Cada comprimido recubierto contiene:
Capecitabina.....500,00 mg
Almidón de Maíz.....12,40 mg
Lactosa Monohidrato.....31,50 mg
Povidona.....18,50 mg
Croscarmelosa Sódica.....40,00 mg
Celulosa Microcristalina.....47,60 mg
Dióxido de Silicio Coloidal.....4,60 mg
Estearato de Magnesio.....10,80 mg
Opadry II White.....14,91 mg
(Alcohol Polivinílico 5,96 mg; Dióxido de Titanio 3,73 mg; Polietilenglicol 2,98 mg; Talco 2,24 mg)

Acción terapéutica
Antineoplásico.

Indicaciones:
Indicado en pacientes:

• para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes),
• para cáncer colorrectal metastásico,
• para el 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.

Acción Farmacológica:
La Capecitabina es un carbamato fluoropirimidinico, diseñado como agente citotóxico oral activado en los tumores y con selectividad para éstos.
La Capecitabina, sin embargo, no es una sustancia citotóxica, si no que se convierte de manera secuencial en el principio citotóxicos fluorouracilo (5-FU). La formación del 5-FU tiene lugar en el propio tumor por la acción de la timidin-fosforilasa (ThyPase), factor angiogénico asociado al tumor; de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistémica del 5-FU queda reducida a un mínimo.
La biotransformación enzimática secuencial de la Capecitabina, en 5-FU tiene como consecuencia concentraciones más altas dentro de las células tumorales. Esta activación selectiva en los tumores da lugar a concentraciones intratumorales de 5-FU significativamente mayores que en los tejidos normales.

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

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 (Cmax 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 AUC0→∞ 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 Timidin-fosforilasa (ThyPase). Las enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales, pero también se encuentran en los tejidos sanos, 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 los quimioterápicos citotóxicos, 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 Timidin-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 Timidin-fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente el 5-FU se catboliza por la 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.

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.

Metabolismo
En una primera etapa, la Capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa hepática a 5'-DCFR, la cuál se transforma después en 5'-DFUR por efecto de la citidin-desaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. La formación del 5-FU tiene lugar en el propio tumor, por la acción de la ThyPase, factor antigénico asociado al tumor; de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistémica del 5-FU queda reducida a un mínimo. Con la dosis terapéutica recomendada, los valores plasmáticos medios de AUC han sido de 7,40 mg.h/ml para la Capecitabina 5,21 mg.h/ml para la 5'-DCFR, 21,7 mg.h/ml para la 5'-DFUR y 1,63 mg.h/ml para el 5-FU. El AUC del 5-FU es aproximadamente 10 veces más bajo que tras una inyección I.V. rápida de 5-FU (dosis de 600 mg/m²). Salvo el 5-FU, los metabolitos de la Capecitabina no poseen capacidad citotóxica demostrada. Las concentraciones plásmaticas máximas de Capecitabina, 5'-DFCR y 5'-DFUR, se alcanzan a las 2 horas (t_{max}) de la administración. Después, las concentraciones descienden de manera exponencial, con una semivida de 0,7-1,14 horas. La alfa-fluoro-beta alanina (FBAL), un catabolito del 5-FU, alcanza la concentración plasmática máxima (t_{max}) a las 3 horas de administrado el fármaco, y tiene una semivida de 3-4 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Bodabina solamente debe ser prescrita por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Bodabina de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

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.
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 Capecitabina según la superficie corporal.

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 1250 mg/m² (dos veces al día)					
	Dosis completa 1250 mg/m²	Número de comprimidos de 150 mg, comprimidos de 300 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)			Dosis reducida (75%) 950 mg/m²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m²
Superficie corporal (m^2)	Dosis por administración (mg)	150 mg	300mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

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/m² (dos veces al día)					
	Dosis completa 1.000 mg/m²	Número de comprimidos de 150 mg, comprimidos de 300 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)			Dosis reducida (75%) 750 mg/m²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m²
Superficie corporal (m^2)	Dosis por administración (mg)	150 mg	300mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1.150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1.300	-	1	2	1.000	600
1,39 - 1,52	1.450	1	1	2	1.100	750
1,53 - 1,66	1.600	-	2	2	1.200	800
1,67 - 1,78	1.750	1	2	2	1.300	800
1,79 - 1,92	1.800	-	1	3	1.400	900
1,93 - 2,06	2.000	-	-	4	1.500	1.000
2,07 - 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2,19	2300	-	1	4	1750	1100

• La dosis diaria total comprende 2 tomas iguales (mañana y noche)

Ajuste posológico durante el tratamiento
La toxicidad de la Capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático, modificación de la dosis de Capecitabina (interrupción de la medicación o reducción posológica) o ambas cosas. Una vez reducida la dosis, no deberá incrementarse luego en ningún momento.
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 indican las modificaciones posológicas recomendadas en caso de toxicidad:

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	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

Pauta de reducción de dosis de capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)

	Nivel de dosis de 1250 mg/m² (dos veces al día)					
	Dosis completa 1250 mg/m²	Número de comprimidos de 150 mg, comprimidos de 300 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)			Dosis reducida (75%) 950 mg/m²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m²
Superficie corporal (m^2)	Dosis por administración (mg)	150 mg	300mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

Hematología:
Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos < 1,5 x 10⁹/l y/o recuento de trombocitos < 100 x 10⁹/l no deberán ser tratados con capecitabina. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1,0 x 10⁹/l, o que el recuento de plaquetas cae por debajo de 75 x 10⁹/l, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos
Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo a la tabla 3 anterior para capecitabina y conforme a lo indicado en su ficha técnica para el (los) otro(s) medicamento(s).
Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a capecitabina o a otro(s) medicamento(s), entonces la administración de todos los medicamentos se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los medicamentos.
Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con capecitabina, se debe continuar el tratamiento con capecitabina y se debe ajustar la dosis del otro medicamento de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica.
Si el tratamiento con el (los) otro(s) medicamento(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con capecitabina cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con capecitabina.
Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos
Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar según lo indicado en "Ajuste posológico del tratamiento" para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica para el (los) otro(s) medicamento(s).

Ajuste posológico en poblaciones especiales
Insuficiencia hepática: Se ha evaluado la farmacocinética de Capecitabina en enfermos con disfunción hepática leve o moderada por metástasis hepáticas. En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis. No se dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

Insuficiencia renal: Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (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 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 Bodabina. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación.

Pacientes de edad avanzada: Durante el tratamiento con Capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 ó 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 de grado 3 y 4 a medicamentos, 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 ó 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥ 60 años tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m² dos veces al día.

Población Pediátrica: No se han estudiado la seguridad toxicológica ni la eficacia de Capecitabina en la población pediátrica.

Forma de administración
Los comprimidos recubiertos de Bodabina se deben ingerir enteros con agua en los 30 minutos después de la comida.

Los comprimidos de Bodabina no se deben triturar o cortar.

Contraindicaciones
• Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas,
• Hipersensibilidad a capecitabina o a alguno de los excipientes o a fluorouracilo,
• Deficiencia completa conocida de dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD)
• Durante el embarazo y la lactancia,
• En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves,
• En pacientes con insuficiencia hepática grave,
• En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min),
• Tratamiento reciente o concomitante con brivudina
• Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

Precauciones
Los efectos tóxicos limitantes de la dosis son: diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y eritrodisestesia palmo-plantar (también llamada síndrome palmo-plantar o de mano-pie). La mayor parte de los efectos adversos son reversibles y no requieren discontinuar en forma permanente la terapia, aunque puede ser necesaria la reducción de la dosis.

Diarrea: se ha presentado en casi la mitad de los pacientes tratados con Capecitabina. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con diarrea grave y, si llegaran a deshidratarse, administrarles fluidos y electrólitos. La NCIC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4-6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas; diarrea de grado 3, como un aumento de 7-9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción y diarrea de grado 3-4, como un aumento de 10 o más deposiciones/día o melena o la necesidad de apoyo parenteral. Si se produce diarrea de grado 2, 3 ó 4, deberá interrumpirse la administración de Capecitabina hasta que la diarrea desaparezca o disminuya su intensidad al grado 1. Después de diarrea de grado 3 o 4 debe disminuirse la dosis de Capecitabina o discontinuar el tratamiento.

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

Síndrome mano-pie: también conocido como reacción cutánea mano-pie, 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 una 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 Capecitabina existe cierta evidencia que el dexpantenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiovasculares: La cardiotoxicidad fue asociada a la terapia con fluoropirimidina, incluyendo infarto de miocardio, angina, arritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estos efectos adversos fueron más comunes en pacientes con historia previa de enfermedades artero-coronarias. Arritmias cardiacas, angina de pecho, infarto de miocardio y cardiomiopatías fueron reportados en paciente que recibían Capecitabina.
Se debe tener especial precaución en paciente con historia significativa de enfermedades cardiacas, arritmias y angina de pecho.

Hipo ó Hipercalcemia: hipo ó hipercalcemia fueron reportados durante el tratamiento con Capecitabina. Debe tenerse mucha precaución en pacientes con preexistencia de hipo ó hipercalcemia.

Enfermedades del sistema nervioso central y periférico: Debe tenerse excesiva precaución en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central y periférico, por ejemplo, metástasis cerebral ó neuropatías.

Diabetes mellitus ó disturbio electrolítico: Debe tenerse precaución en pacientes con diabetes mellitus ó disturbio electrolítico, los cuales pueden agravarse durante el tratamiento con Capecitabina.

Anticoagulación con derivados de cumarina: 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.

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

Insuficiencia hepática: en ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de capecitabina en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de capecitabina en caso de que se presenten aumentos de la bilirubina y de las aminotransferasas hepaticas relacionadas con el tratamiento >3,0 x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de >2,5 x ULN. El tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta ≤3,0 x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta ≤2,5 x ULN.

Deficiencia de dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.
La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de aumentar la dosis.

La *deficiencia completa de DPD* es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con Bodabina.
Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.
Pruebas para la deficiencia de DPD
Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento Bodabina, a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD: la realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.
Hay cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A [también conocida como DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal. También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.
Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen DPYD (como las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.
La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.
Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen DPYD en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de origen africano(americano) o asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD: para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.
Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y < 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

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

Reacciones cutáneas graves: Bodabina puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento con Bodabina en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

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, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de capecitabina. Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de capecitabina.

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

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

Fertilidad
No hay datos sobre capecitabina y su impacto en la fertilidad, en los estudios pivotales de capecitabina que incluían 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 periodo razonable después de finalizar éste.
En estudios en animales se han observado efectos en la fertilidad.

Efectos secundarios
Las reacciones adversas consideradas como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina se enumeran en la tabla 3 para capecitabina administrado en monoterapia y en la tabla 4 para capecitabina administrado 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 <1/1000) y muy raras (<1/10.000). Las RAMs se en

Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara)
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, Dolor de oídos	
Trastornos cardiacos			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), vasoespasmo (rara)
Trastornos vasculares		Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca	Obstrucción intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Esofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome eritrodisestesia palmoplantar**	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 retirada de radiación	Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios			Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, Astenia	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal	

*** Basado en la experiencia post-comercialización, el síndrome eritrodisestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares*

Capecitabina en terapia de combinación:
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 4 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, Gripe, [+]Infección, Herpes oral	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	[+]Neutropenia, [+]Leucopenia, [+]Anemia, [+]Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	Depresión de la medula ósea, [+]Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia	
Trastornos psquiátricos		Alteraciones del sueño, Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia, Disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva, Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Zumbido en los oídos, Hipoacusia	
Trastornos cardíacos		Fibrilación atrial, Isquemia cardiaca/infarto	
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, [+]Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, Gastritis, Distensión abdominal, Enfermedad del reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Disfagia, Hemorragia rectal, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Disestesia oral, Parestesia oral, Hipoestesia oral, Molestia abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Alteración de la función hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, Alteración ungueal	Hiperhidrosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios		Hematuria, Proteinuria, Disminución del aclaramiento renal de creatinina, Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia, Debilidad, [+]Letargia, Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, [+]Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la perfusión, Dolor en el lugar de la inyección	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

[+]Para el cálculo de la frecuencia de cada RAM se tuvo en cuenta todos los grados. Para los términos marcados con "[+]" el cálculo de la frecuencia se basó en las RAMs de grado 3-4. Las RAMs se han añadido en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación.

Interacciones
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacción con otros medicamentos:
Brivudina: se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropirimidinas (p.e. capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidindehidrogenasa por la brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con capecitabina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

Sustratos del citocromo P-450 y 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 co-administra capecitabina y el sustrato 2C9 (p. ejemplo la fenitoína.).

Anticoagulantes derivados de cumarina: se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o 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 la 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 se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral). Puede ser relevante un aumento de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

Antiácido: se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Hubo un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Alopurinol: se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia del 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.

Interferón alfa: cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/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: el mismo 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.

Sobredosificación
En los ensayos clínicos con Capecitabina no se han descrito efectos adversos como consecuencia de sobredosificación. No obstante, según la experiencia en animales (monos que recibieron una dosis de 26.679 mg/m²) y en seres humanos tratados con la dosis máxima tolerada (3.514 mg/m²/día), las manifestaciones previsibles de una sobredosificación consistirían en náuseas, vómitos, diarrea, irritación y hemorragias gastrointestinales y mielodepresión. El tratamiento de la sobredosificación debe basarse en rehidratación y el uso de diuréticos o, en determinados casos, diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel: (11) 4962-6666/2247
Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel: (11) 4941-6191/6012
Hospital Dr. Juan A Fernández: Tel: (11) 4801-5555
Hospital Alejandro Posadas: Tel: (11) 4654-6648/4658-7777

Información para el paciente
BODABINA
Capecitabina 500 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.
• Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
• Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
• Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
• Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:
1. Qué es Bodabina y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Bodabina
3. Cómo tomar Bodabina
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Bodabina
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Bodabina y para qué se utiliza
Bodabina pertenece al grupo de fármacos conocido como "medicamentos citostáticos", que detienen el crecimiento de células cancerosas. Bodabina contiene capecitabina y por sí mismo no es un medicamento citostático. Sólo tras ser absorbido en el organismo se transforma en un medicamento activo anti-cáncer (más en el tejido tumoral que en el tejido normal).
Bodabina se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, gástrico o de mama. Además, Bodabina se usa para prevenir la aparición de nuevo del cáncer de colon tras la eliminación completa del tumor mediante una operación quirúrgica.
Bodabina se puede utilizar sólo o en combinación con otros medicamentos.

2. Qué necesita saber antes de tomar Bodabina
No tome Bodabina
• si es alérgico a la capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento,
• si ha padecido con anterioridad reacciones graves a la terapia con fluoropirimidinas (un grupo de medicamentos anticancerígenos como el fluorouracilo),
• si está embarazada o en periodo de lactancia,
• si tiene niveles excesivamente bajos de leucocitos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia),
• si tiene enfermedad del hígado o problemas de riñón graves,
• si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD),
• si está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Bodabina, si:
• sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD)
• es familiar de una persona con deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidin dehidrogenasa DPD)
• padece problemas de hígado o riñón
• padece o ha padecido problemas de corazón (por ejemplo un latido cardiaco irregular) o dolores en el pecho, mandíbula y espalda, por el esfuerzo físico y debido a problemas de circulación sanguínea
• tiene enfermedades del cerebro (por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro) o daño en los nervios (neuropatía)
• tiene desequilibrio del calcio (visto en análisis de sangre)
• padece diabetes
• debido a las náuseas y vómitos graves no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo
• tiene diarrea
• está o va a estar deshidratado
• tiene desequilibrio de los iones en sangre (desequilibrio de electrolitos, visto en el análisis)
• tiene una historia de problemas oculares ya que puede necesitar monitorización adicional de los ojos
• tiene una reacción grave en la piel.

Deficiencia de DPD: la deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que este en tratamiento con ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma Bodabina, tendrá un mayor riesgo de padecer efectos adversos graves. Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tienen ninguna actividad de la enzima, no debe tomar Bodabina. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial), es posible que el médico le prescriba una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, todavía podrían producirse efectos adversos graves y potencialmente mortales.

Niños y adolescentes
Bodabina no está indicado en niños y adolescentes. No dar Bodabina a niños y adolescentes.

Uso de Bodabina con otros medicamentos
Antes de iniciar el tratamiento, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es muy importante, ya que si toma más de un medicamento a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos.

No debe tomar brivudina (un medicamento antiviral para el tratamiento de herpes zóster o varicela) al mismo tiempo que recibe tratamiento con capecitabina (incluyendo cualquier periodo de descanso cuando no está tomando ningún comprimido de capecitabina).

Si ha tomado brivudina debe esperar al menos 4 semanas después de acabar brivudina antes de empezar a tomar capecitabina.

Tambien tiene que ser muy cuidadoso si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
• medicamentos para la gota (alopurinol),
• medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (cumarina, warfarina),
• medicamentos para las convulsiones o temblores (fenitoína),
• un medicamento para tratar el cáncer (interferón alfa),
• radioterapia y determinados medicamentos usados para tratar el cáncer (ácido folínico, oxaliplatino y bevacizumab, cisplatino, irinotecán).

Uso de Bodabina con alimentos y bebidas
Debe tomar Bodabina antes de pasados 30 minutos después de haber comido.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
No deberá tomar Bodabina si se encuentra embarazada o cree que puede estarlo. No debe dar de mamar al bebé si está tomando Bodabina y hasta 2 semanas después de la última dosis.
Si es usted una mujer que podría quedarse embarazada debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Bodabina y hasta 6 meses después de la última dosis.
Si es usted un paciente varón y su pareja femenina podría quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Bodabina y hasta 3 meses después de la última dosis.

Conducción y uso de máquinas
Al tomar Bodabina puede sentirse mareado, con náuseas o cansado. Por lo tanto, es posible que Bodabina pueda afectar a su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria. No conduzca si se siente mareado, con náuseas o cansado después de tomar este medicamento.

Bodabina contiene lactosa
Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Bodabina
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
Bodabina sólo debe ser recetado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos anticancerígenos.
Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de Bodabina depende de su superficie corporal. Ésta se calcula midiendo su altura y su peso. La dosis habitual para adultos es de 1.250 mg/m² de superficie corporal dos veces al día (mañana y noche). A continuación damos dos ejemplos: una persona cuyo peso sea de 64 kg y mida 1,64 m tiene una superficie corporal de 1,7 m², por lo que debe tomar 4 comprimidos de 500 mg. Una persona cuyo peso sea de 80 kg y mida 1,80 m tiene una superficie corporal de 2,00 m², por lo que debe tomar 5 comprimidos de 500 mg dos veces al día.

Su médico le indicará que dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo necesita tomarla.

Su médico puede indicarle que tome una combinación de comprimidos de 500 mg para cada dosis.
• Tome los comprimidos por la **mañana y por la noche**, según lo prescrito por su médico.
• Tome los comprimidos **antes de que hayan pasado 30 minutos después de haber terminado de desayunar o cenar y tráguelos enteros con agua. No triture ni divida los comprimidos. Si no puede tragar los comprimidos de Bodabina enteros, dígaselo a su profesional sanitario.**
• Es importante que tome toda su medicación según se lo haya recetado su médico.

Los comprimidos de Bodabina por lo general se administran durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ningún comprimido). Este periodo de 21 días es un ciclo de tratamiento.
En combinación con otros medicamentos, la dosis habitual en adultos puede ser de menos de 1.250 mg/m² de superficie corporal, y puede ser necesario que tome los comprimidos durante un periodo de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin periodo de descanso).

Si toma más Bodabina del que debe:
Si toma más Bodabina del que debe, contacte con su médico lo antes posible antes de tomar la dosis siguiente.
Puede tener los siguientes efectos adversos si toma mucha más capecitabina de la que debiera: sentirse mareado o vomitar, diarrea, inflamación o úlcera intestinal o bucal, dolor o hemorragias en el intestino o estómago o depresión de médula ósea (reducción de ciertos tipos de células sanguíneas). Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos síntomas.

Si olvidó tomar Bodabina:
No tome la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En su lugar, continúe su pauta posológica habitual y consúltelo con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Bodabina:
La finalización del tratamiento con capecitabina no produce efectos adversos.
En caso que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (que contiene p. ej. fenoprocumon), la finalización del tratamiento con capecitabina puede requerir que su médico ajuste las dosis del anticoagulante.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos
Al igual que todos los medicamentos, Bodabina puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
DEJE de tomar Bodabina inmediatamente y póngase en contacto con su médico si aparecen algunos de estos síntomas:
• ***Diarrea:*** si tiene un incremento de 4 o más deposiciones con respecto a sus deposiciones normales de cada día o tiene diarrea nocturna.
• ***Vómito:*** si vomita más de una vez en un periodo de 24 horas.
• ***Náuseas:*** si pierde el apetito y la cantidad de alimento que toma cada día es mucho menos de lo habitual.
• ***Estomatitis:*** si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta.
• ***Reacción cutánea en las manos y pies:*** si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo de manos y/o pies.
• ***Fiebre:*** si tiene una temperatura de 38ºC o superior.
• ***Infección:*** si tiene signos de infección causada por bacterias o virus, o de otros organismos.
• ***Dolor torácico:*** si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.
• ***Síndrome de Steven-Johnson:*** si tiene erupciones rojas o moradas dolorosas que se propagan y ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (por ejemplo boca y labios), en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (por ejemplo bronquitis) y/o fiebre.
• ***Deficiencia de DPD:*** si tiene una deficiencia conocida de DPD, tiene un mayor riesgo de aparición temprana de toxicidad y de reacciones adversas graves, potencialmente mortales o que causen la muerte provocadas por Bodabina (ej. estomatitis, inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad).

Detectados a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 ó 3 días de dejar el fármaco.
No obstante, si estos efectos adversos continúan, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Puede que su médico le aconseje reanudar el tratamiento con una dosis más baja.
Si se produce estomatitis grave (llagas en la boca y/o la garganta), inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia (aumento del riesgo de infecciones) o neurotoxicidad durante el primer ciclo de tratamiento, es posible que exista una deficiencia de DPD.
La reacción cutánea en las manos y pies puede conducir a la pérdida de la huella dactilar, lo cual puede afectar a su identificación mediante el análisis de la huella dactilar.
Además de lo anterior, cuando capecitabina se usa sólo, los efectos adversos más comunes que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas son:
• dolor abdominal
• reacción cutánea, piel seca o picor
• cansancio
• pérdida de apetito (anorexia).

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, **contacte siempre a su médico inmediatamente** cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con Bodabina. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que el efecto adverso continúe o llegue a ser grave.

Otros efectos adversos son:
Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:
• disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (observado en los análisis),
• Deshidratación, pérdida de peso
• insomnio, depresión
• dolor de cabeza, somnolencia, mareos, sensación anómala en la piel (hormigueo o entumecimiento), alteraciones del gusto
• irritación ocular, aumento de lágrimas, enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis)
• inflamación de las venas (tromboflebitis)
• dificultad para respirar, hemorragias nasales, tos, moqueo nasal
• herpes labial u otras infecciones de herpes
• infecciones de los pulmones o vías respiratorias (por ejemplo neumonía o bronquitis)
• hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, indigestión, gases (aumento de las flatulencias), sequedad de boca
• erupción cutánea, leve pérdida de cabello (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picor (prurito), cambio de color de la piel, pérdida de piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas
• sensación de hormigueo o entumecimiento de la piel
• dolor en las articulaciones o en las extremidades, pecho o espalda
• fiebre, hinchazón en las extremidades, sentirse enfermo
• problemas con la función hepática (vista en los análisis de sangre) y mayor bilirrubina en sangre (excretada por el hígado)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyen:
• infección sanguínea, infección de las vías urinarias, infección de la piel, infecciones de la nariz y garganta, micosis (incluidas la de la boca), gripe, gastroenteritis, absceso dental
• bultos bajo la piel (lipoma)
• disminución de las células sanguíneas incluidas las plaquetas, anemia (vista en los análisis)
• alergia
• diabetes, disminución de potasio en sangre, malnutrición, incremento de triglicéridos en sangre
• estado de confusión, ataques de pánico, depresión, libido reducida
• dificultad al hablar, memoria alterada, pérdida de la coordinación de movimientos, trastornos del equilibrio, desmayos, daños nerviosos (neuropatía) y problemas de sensibilidad
• visión borrosa o doble
• vértigo, dolor de oídos
• latido cardiaco irregular y palpitaciones (arritmias), dolor en el pecho y ataque al corazón (infarto)
• coágulos en las venas profundas, presión sanguínea alta o baja, sofocos, extremidades frías, puntos morados en la piel
• coágulos sanguíneos en las venas de los pulmones (embolismo pulmonar), atelectesia pulmonar, tos con sangre, asma, dificultad respiratoria en el ejercicio
• obstrucción intestinal, acumulación de líquidos en el abdomen, inflamación del intestino delgado o grueso, el estómago o el esófago, dolor en el bajo vientre, molestia abdominal, acidez gástrica (reflujo de comida del estómago), sangre en las heces
• ictericia (piel y ojos amarillentos)
• úlcera y ampolla cutáneas, reacción de la piel con la luz solar, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara
• hinchazón o entumecimiento de las articulaciones, dolor óseo, debilidad o rigidez muscular
• acumulación de líquido en los riñones, mayor frecuencia de micción durante la noche (incontinencia), sangre en orina, mayor creatinina en sangre (signo de disfunción renal)
• sangrado inusual de la vagina
• hinchazón (edema), escalofríos y rigidez

Algunos de estos efectos adversos son más comunes cuando se usa capecitabina con otros medicamentos para el tratamiento de cáncer. Otros efectos adversos observados en este entorno son los siguientes:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:
• disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, aumento de glucemia
• dolor nervioso
• zumbido en los oídos (acúfenos), pérdida de oído
• inflamación venosa
• hipo, cambio de voz
• dolor o sensación alterada/anómala en la boca, dolor de la mandíbula
• sudor, sudores nocturnos
• espasmos musculares
• dificultad en la micción, sangre o proteínas en la orina, contusión o reacción en el lugar de inyección (provocado por los medicamentos administrados por inyección al mismo tiempo)

Efectos adversos raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) incluyen:
• estrechamiento o bloqueo del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal)
• insuficiencia hepática
• inflamación que da lugar a disfunción u obstrucción de la secreción de bilis (hepatitis colestásica)
• cambios específicos en el electrocardiograma (prolongación QT)
• determinados tipos de arritmias (incluida fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia)
• Inflamación de los ojos que causa dolor ocular y posibles problemas de visión
• Inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas debido a una enfermedad del sistema inmunológico

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas), son:
• reacciones graves en la piel tales como erupciones en la piel, úlceras y ampollas que puedan implicar úlceras en la boca, nariz, genitales, manos, pies y ojos (ojos rojos e hinchados)

5. Conservación de Bodabina
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilize este medicamento después de la fecha de caducidad que se indica en el envase
Conservar a temperatura desde 15° hasta 30 °C.

6. Contenido del envase e información adicional

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo comprimidos recubiertos de 500 mg de Capecitabina de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN:
Conservar a temperatura desde 15° hasta 30 °C.

"MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO Nº 56.974

Elaborado por: LABORATORIO KEMEX S.A.
Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) - C.A.B.A. - Argentina.
Dirección Técnica: Natalia C. Alonso – Farmacéutica.
www.kemexlab.com
farmacovigilancia@kemexlab.com

04565.02

Fecha de última revisión: 01/2021