

CAPECIT® CAPECITABINA 150 y 500 mg Comprimitos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICION

Fórmula cualitativa:

Cada comprimido recubierto por 150 mg contiene:

Capecitabina 150 mg
Excipientes: Almidón de maíz, celulosa microcristalina PH 200, Crospovidona, Povidona K30, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910/5E, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Metilparabeno, Lactosa micronizada, Óxido de hierro rojo E172.....c.s.
Cada comprimido recubierto por 500 mg contiene:
Capecitabina500 mg
Excipientes: Almidón de maíz, celulosa microcristalina PH 200, Crospovidona, Povidona K30, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910/5E, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Metilparabeno, Lactosa micronizada, Óxido de hierro rojo E172.....c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01BC06

INDICACIONES

Cáncer colorrectal

Capecitabina está indicado como agente individual para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon o de Dukes' C que hayan sufrido resección total del tumor primario cuando se prefiere la monoterapia con Capecitabina con respecto a 5-FU. Capecitabina no fue inferior a 5-fluorouracilo y leucovorina (5-FU/LV) en lo que refiere a la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Los médicos deberán considerar los resultados de los ensayos de quimioterapia combinada, que han demostrado mejoras en la sobrevida libre de enfermedad y en la sobrevida total, cuando se prescribe Capecit® en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon categoría Dukes' C.

Capecitabina está indicada como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma colorrectal metastásico cuando se prefiere el tratamiento con fluoropirimidina sola. No se ha demostrado que la monoterapia con Capecitabina tenga beneficios con respecto a 5-FU/LV. El uso de Capecitabina en lugar de 5-FU/LV en combinación no ha sido adecuadamente estudiado para garantizar la seguridad o la conservación de la ventana de supervivencia.

Capecitabina en combinación con Docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico luego de la falla terapéutica de la quimioterapia con antraciclinas.

La monoterapia con Capecitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pecho metastásico resistente tanto al régimen de quimioterapia conteniendo paclitaxel y antraciclinas o resistente a paclitaxel y para quienes no se indica una terapia con antraciclinas, por ejemplo, para pacientes que han recibido dosis acumulativas de 400 mg/m² de doxorubicina o equivalentes a doxorubicina.

La resistencia se define como una enfermedad progresiva durante el tratamiento, con o sin respuesta inicial, o reaparición dentro de los seis meses de completado el tratamiento con un régimen adyuvante que contenga antraciclinas.

Cáncer gástrico

Capecitabina está indicado en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

La Capecitabina es una fluoropirimidina carbamato no citotóxica con actividad antineoplásica. Es una prodruga sistémica, de administración oral, de la 5-desoxi-5-fluorindina (5'-DFUR) la cual es enzimáticamente convertida a 5-fluorouracilo (5-FU) *in vivo*.

Mecanismo de acción

Las enzimas convierten Capecitabina en 5-fluorouracilo (5-FU) *in vivo*. Tanto las células normales como las tumorales metabolizan 5-FU a 5-fluoro-2'-desoxiuridina monofosfato (FdUMP) y 5-fluorouridina trifosfato (FUTP). Estos metabolitos provocan daño celular mediante dos mecanismos distintos.

En primer lugar, FdUMP y el cofactor de folato, N-5,10- metiltenotetrahidrofolato, se unen a la timidilato sintetasa (TS) para formar un complejo ternario de enlace covalente. Este complejo inhibe la formación de timidilato a partir de 2'-desoxiuridilato. El timidilato es el precursor necesario de la timidina trifosfato, que cumple un papel esencial en la síntesis de ADN, de modo que la deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular.

En segundo lugar, las enzimas de transcripción nucleares pueden incorporarse, por error, en lugar de uracilo 5-FU en el ARN. Este error reduce la velocidad de transcripción. Este error metabólico puede interferir en el procesamiento del ARN y la síntesis proteica.

Farmacocinética

Absorción: Luego de la administración oral de 1255 mg/m² dos veces al día de Capecitabina, se alcanzan niveles máximos en sangre a la hora y media (T_{max}), con niveles mínimos de 5-FU en sangre a las 2 horas. El aumento de la velocidad de absorción como el nivel de absorción de la Capecitabina disminuyendo la C_{max} y el AUC_{0-∞} en un 60% y un 35%, respectivamente. La C_{max} y el AUC_{0-∞} de 5-FU también se vieron reducidos por los alimentos en un 43% y 21%, respectivamente. El alimento demora el T_{max} del componente original del 5-FU hasta una hora y media.

Dentro del intervalo posológico de 500-3500 mg/m²/día, la farmacocinética de Capecitabina y su metabolito, 5'-DFCR es proporcional a la dosis y no cambia con el tiempo. Los aumentos en las AUC de 5'-DFUR y 5FU, sin embargo, fueron mayores que el proporcional al aumento de la dosis y el AUC de 5-FU resultó un 34% mayor en el día 14 con respecto al día 1. La variabilidad entre pacientes de C_{max} y AUC fue mayor al 85%.

Distribución: La unión de Capecitabina y sus metabolitos a las proteínas plasmáticas es menor al 60% y no depende de la concentración. La Capecitabina es una principalmente a la albúmina humana (en aproximadamente un 35%). Capecitabina tiene un bajo potencial de interacciones farmacocinéticas relacionadas con la unión a proteínas plasmáticas. **Biofarmacología y Metabolismo:** Capecitabina es extensamente metabolizada enzimáticamente a 5-FU. En el hígado, una carboxilesterasa de 60kda hidroliza gran parte del compuesto para dar 5-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). Posteriormente, la citidina deamínasa, una enzima encontrada en la mayoría de los tejidos incluyendo el hígado, convierte 5'-DFCR en 5'-desoxi-5-fluorouracilo (5'-DFUR). La timidina fosforilasa hidroliza entonces la 5'-DFUR para dar el fármaco activo 5-FU. Muchos tejidos expresan la timidina fosforilasa. Algunos carcinomas humanos expresan esta enzima a mayores concentraciones que los tejidos circundantes.

Posteriormente el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa a dihidro-5-fluorouracilo (5-DHFU) con mucho menor toxicidad. La dihidroimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la 6-ureido-propionasa transforma el FUPA a 6-fluoro-5-alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina.

La actividad dihidroimidinasa deshidrogenasa (DPD) es el paso límite. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de Capecitabina.

Estudios enzimáticos *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos indican que tanto capecitabina como sus metabolitos (5'-DFUR, 5'-DFCR, 5-FU, y FBAL) no inhibieron el metabolismo de los sustratos de prueba de las isoenzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 3A4, 2C19, 2D6 y 2E1.

Eliminación: Capecitabina y sus metabolitos son predominantemente excretados por orina; 95,5% de la dosis administrada se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,8%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina. La vida media de eliminación de la Capecitabina y del 5-FU fue de alrededor de 0,75 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Efectos del género, la edad y raza sobre la farmacocinética de Capecitabina

En un análisis de datos agrupados de dos estudios controlados grandes realizados en

pacientes con cáncer colorrectal metastásico (n=505) a los que se les administró Capecitabina 1250 mg/m² dos veces al día indica que el género (202 mujeres y 303 hombres) y la raza (455 pacientes caucásicos, 22 pacientes negros, 28 pacientes de otras razas) no tuvieron influencia sobre la farmacocinética de 5'-DFUR, 5'-FU y FBAL.

La edad no tuvo una influencia significativa sobre la farmacocinética de 5'-DFUR y 5'-FU en un rango de 27 a 86 años. Un incremento del 20% en la edad resulta en un 15% de incremento del AUC de FBAL.

Efecto de la insuficiencia renal

La bibliografía publicada indica que luego de la administración oral de 1250 mg/m² de Capecitabina dos veces al día a pacientes con cáncer con diferentes grados de insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina = 30 a 50 ml/min) y severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) mostraron una exposición a FBAL 85% y 258% mayor en el día 1 comparados con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina >80 mL/min).

La exposición sistémica a 5'-DFUR fue 42% y 71% mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, respectivamente, que en pacientes normales. La exposición sistémica a Capecitabina fue aproximadamente 25% mayor tanto en pacientes con deterioro renal moderado como severo.

Efecto de la insuficiencia hepática

Capecitabina fue evaluada en 13 pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada debido a las metastásis hepáticas definidas por un puntaje que incluye bilirrubina, AST/ALT y fosfatasa alcalina luego de una dosis simple de 1255 mg/m² de Capecitabina. El AUC_{0-∞} y C_{max} de Capecitabina aumenta un 60% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada en comparación con pacientes con función hepática normal.

El AUC_{0-∞} y la C_{max} de 5-FU no se ven afectadas. En pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a metastásis hepáticas, se debe tener precaución cuando se administra Capecitabina. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre Capecitabina.

Farmacocinética de Capecitabina en combinación con otras drogas

Efecto de Capecitabina en la farmacocinética de Warfarina

En cuatro pacientes con cáncer, la administración crónica de Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día) con una dosis simple de 20 mg de warfarina, incrementó el AUC de 5-warfarina en un 57% y disminuyó su aclaramiento en un 37%.

La corrección del AUC basal del RIN en estos 4 pacientes aumentó 2,8 veces, y el valor promedio máximo observado de RIN aumentó en un 91%.

Efecto de los antiácidos en la farmacocinética de Capecitabina

Cuando se administra un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio inmediatamente después de Capecitabina (1250 mg/m², n=12 pacientes con cáncer), el AUC y la C_{max} incrementaron en un 16% y un 36%, respectivamente, para Capecitabina en un 18% y un 22% respectivamente, para 5'-DFCR. No se observó un efecto sobre los otros tres metabolitos mayores de Capecitabina (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Efecto de Capecitabina en la farmacocinética de Docetaxel y viceversa.

Un estudio de fase 1 en donde se evaluó el efecto de Capecitabina sobre la farmacocinética del docetaxel y el efecto del docetaxel en la farmacocinética de Capecitabina fue realizado en 26 pacientes con tumores sólidos. No se encontró que Capecitabina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de docetaxel (C_{max} y AUC) y que docetaxel tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de Capecitabina y el precursor de 5-FU, 5'-DFUR.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

Los comprimidos de Capecitabina deben tragarse enteros con agua dentro de los 30 minutos después de una comida. Capecit® es una droga citotóxica. Se deberán seguir los procedimientos de manejo y disposición final apropiados. Si los comprimidos de Capecit® deben ser cortados o molidos, esto deberá ser realizado por un profesional entrenado en el manejo seguro de drogas citotóxicas usando el equipamiento y procedimiento de seguridad apropiados. La dosis de Capecitabina se calcula de acuerdo al área de superficie corporal.
Dosis inicial estándar
Monoterapia (tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal, del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama metastásico):
La dosis recomendada de Capecitabina es 1250 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día (mañana y noche, equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m²) durante dos semanas seguido por una semana de descanso en ciclos de 3 semanas. La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon Dukes' C es de 6 meses.

Tabla 1 - Cálculo de dosis de Capecitabina de acuerdo a la superficie corporal

| Nivel de dosis 1250 mg/m ² dos veces al día | Número de comprimidos a ingerir en cada toma (mañana y noche) | | |
|--|---|--------|--------|
| Área de la superficie (m ²) | Dosis diaria total * (mg) | 150 mg | 500 mg |
| < 1,25 | 3000 | — | 3 |
| 1,25 - 1,37 | 3300 | — | 3 |
| 1,38 - 1,51 | 3600 | 2 | 3 |
| 1,52 - 1,65 | 4000 | — | 4 |
| 1,66 - 1,77 | 4300 | 1 | 4 |
| 1,78 - 1,91 | 4600 | 2 | 4 |
| 1,92 - 2,05 | 5000 | — | 5 |
| 2,06 - 2,17 | 5300 | 1 | 5 |
| ≥ 2,18 | 5600 | 2 | 5 |

* Dosis diaria total dividida por 2 para permitir dosis iguales en la mañana y la noche.

En combinación con Docetaxel (Para cáncer de mama metastásico)

La dosis recomendada de Capecitabina en combinación con Docetaxel es 1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas por una semana de descanso, combinada con Docetaxel 75mg/m² como infusión intravenosa durante 1 hora, cada 3 semanas.

La premedicación, de acuerdo a docetaxel, debe iniciarse previamente a la administración de docetaxel para pacientes que son tratados con Capecitabina más docetaxel en combinación. La Tabla 1 enumera la dosis total diaria de Capecitabina por superficie corporal y el número de comprimidos a ingerir en cada dosis.

Recomendaciones para el manejo de la dosis

General

Las dosis de Capecitabina deberán individualizarse para optimizar el manejo de los pacientes. Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente para detectar una posible toxicidad y las dosis de Capecitabina deberán modificarse en forma adecuada para reducir la toxicidad de Capecitabina en pacientes con toxicidad al tratamiento. La toxicidad debida a la administración de Capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático, la interrupción de las dosis y el ajuste de la dosis de Capecitabina. Una vez que la dosis ha sido reducida, no deberá incrementarse posteriormente.

Las dosis de Capecitabina omitidas por toxicidad no se reemplazan, sino que el paciente seguirá con los ciclos de tratamiento planificados. La dosis de fenitoína y la dosis de anticoagulantes derivados de cumarinas pueden necesitar ser reducidas cuando cualquier de las drogas se administre en forma simultánea con Capecitabina.

Monoterapia (tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal, del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama metastásico):

El esquema de modificación de dosis de Capecitabina descripto en la Tabla 2 se recomienda para el manejo de las reacciones adversas.

Tabla 2 - Modificaciones de dosis recomendada de Capecitabina.

| Grados de toxicidad NCC* | Durante el transcurso del tratamiento | Ajuste de dosis para el siguiente tratamiento (% de dosis inicial) |
|--------------------------|--|--|
| Grado 1 | Mantener el nivel de dosis. | Mantener el nivel de dosis. |
| Grado 2 | | |
| 1ª aparición | | 100 % |
| 2ª aparición | Interromper hasta que se resuelva a grado 0 -1. | 75 % |
| 3ª aparición | | 50 % |
| 4ª aparición | Discontinuar el tratamiento en forma permanente. | ---- |
| Grado 3 | | |

| | | |
|--------------|---|---------------------|
| 1ª aparición | Interromper hasta que se resuelva a grado 0 -1. | 75 % |
| 2ª aparición | | 50 % |
| 3ª aparición | Discontinuar el tratamiento en forma permanente. | ---- |
| Grado 4 | | |
| 1ª aparición | Discontinuar de manera permanente o en caso que el médico considere apropiado que el paciente continúe el tratamiento, interrumpir hasta que se resuelva a grado 0-1. | 50 % |

* Se utilizó el Criterio de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCC), excepto para el síndrome palmo-plantar.

En combinación con Docetaxel (Cáncer metastásico de mama metastásico)

Las modificaciones de las dosis de Capecitabina por toxicidad deben realizarse de acuerdo a la Tabla 2. Si al comienzo de un ciclo de tratamiento se indica retrasar alguno de los dos tratamientos, ya sea Capecitabina o Docetaxel, entonces deberá retrasarse la administración de ambos agentes hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de ambas drogas.

El esquema de reducción de dosis para docetaxel, cuando se utiliza en combinación con Capecitabina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3 - Esquema de reducción de dosis para Docetaxel en combinación con Capecitabina.

| Grados de toxicidad INCC* | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 |
|---------------------------|--|--|---|
| 1ª aparición | Interromper el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudar el tratamiento con la dosis original de 75 mg/m ² de Docetaxel. | Interromper el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudar el tratamiento con dosis de 55 mg/m ² de Docetaxel. | Discontinuar el tratamiento con Docetaxel |
| 2ª aparición | Interromper el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudar el tratamiento con dosis de 55 mg/m ² de Docetaxel | Discontinuar el tratamiento con Docetaxel | ---- |
| 3ª aparición | Discontinuar el tratamiento con Docetaxel | ---- | ---- |

* Se utilizó el Criterio de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá, excepto para el síndrome palmo-plantar.

Ajustes de la dosis inicial en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina= 51 a 80 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina= 30 a 50 mL/min) se recomienda una reducción de la dosis del 75% de la dosis inicial de Capecitabina cuando se usa como monoterapia o en combinación con docetaxel (desde 1250 mg/m² a 950 mg/m² dos veces al día). Si un paciente desarrolla una reacción adversa grado 2 a 4, se recomienda realizar los ajustes de dosis posteriores según se indica en la tabla 2 y tabla 3 (dependiendo del régimen). Las recomendaciones sobre ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal moderada aplican tanto para Capecitabina como monoterapia y Capecitabina en combinación con docetaxel.

Ecuación de Cockcroft-Gault:

Aclaramiento de creatinina para hombres= (140 -edad [años]) (peso corporal [kg])

Aclaramiento de creatinina para mujeres= 0,85 x creatinina sérica [mg/dL]

Aclaramiento de creatinina para mujeres=

(72) x valor hora hombre

Pacientes Geriátricos

Los médicos deben tener precaución al monitorear los efectos de Capecitabina en los ancianos. No hay información suficiente para proporcionar una recomendación sobre la dosificación.

CONTRAINDICACIONES

En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina menor a 30mL/min).

En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Capecitabina o a cualquiera de sus componentes. Capecitabina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a 5-fluorouracilo.

ADVERTENCIAS

Interacciones de Capecitabina con Warfarina: Los pacientes que reciben terapia con capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina en forma simultánea, deberán tener la respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) monitoreada en forma frecuente con la finalidad de ajustar la dosis del anticoagulante en forma apropiada.

Se ha demostrado una importante interacción clínicamente significativa entre Capecitabina y Warfarina en estudios clínicos farmacológicos. Se han reportado alteraciones en los parámetros de la coagulación y/o sangrado, incluyendo muerte en pacientes que recibieron Capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina como la warfarina y fenprocoumon en forma simultánea.

Reportes posmarketing han mostrado incrementos clínicamente significativos en el tiempo de protrombina (TP) e INR en pacientes que fueron estabilizados con anticoagulantes al momento de iniciar el tratamiento con Capecitabina. Estos eventos sucedieron dentro de varios días y hasta varios meses después luego del comienzo del tratamiento con Capecitabina, y en pocos casos dentro del primer mes luego de discontinuar el tratamiento con Capecitabina.

Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin metastásis hepática. La edad de 60 años y diagnóstico de cáncer, en forma independiente, predisponen a los pacientes a un riesgo incrementado de coagulopatía.

General

Pacientes recibiendo terapia con Capecitabina deben ser monitoreados por médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos. La mayoría de los eventos adversos son reversibles y no necesitan de la discontinuación del tratamiento, aunque puede que las dosis necesiten suspenderse o reducirse.

Diarrea

Capecitabina puede inducir diarrea, a veces severa. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaron a deshidratarse. En el seguimiento de 875 pacientes con cáncer metastásico de mama o colorrectal que recibieron Capecitabina en monoterapia.

Se ha reportado diarrea de grado 2 al aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 al aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y mala absorción y diarrea de grado 4 al aumento ≥ 10 deposiciones/día, o melena o la necesidad de soporte parental. Si ocurre diarrea de grado 2, 3 ó 4, la administración de Capecitabina debe ser inmediatamente interrumpida hasta que la diarrea se resuelve o disminuye en intensidad a grado 1.

Tras la reaparición de diarrea de grado 2 la ocurrencia de cualquier diarrea grado 3 ó 4, las dosis posteriores de Capecitabina deben reducirse. Se recomiendan tratamientos antiidiaréticos estándar (por ejemplo, loperamida).

Se ha reportado enterocolitis necrotizante (tifitis).

Coagulopatía

Aquellos pacientes tratados con Capecitabina de manera concomitante con un anticoagulante derivado de cumarina deben tener su respuesta de anticoagulación (INR o tiempo de protrombina) monitoreada frecuentemente y la dosis de anticoagulante debe ajustarse de acuerdo a los niveles de INR.

Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad observada con Capecitabina incluye infarto de miocardio/isquemia, angina de pecho, arritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios electrocardiográficos y cardiomiopatía. Estos reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa

Basado en reportes poscomercialización, los pacientes con ciertas mutaciones genéticas en el gen DPD tanto homocigota como heterocigota compuestas que resultarán en una ausencia completa o casi completa de actividad DPD tienen un riesgo incrementado de un comienzo temprano de toxicidad y reacciones adversas severas, potencialmente

mortales o fatales causadas por capecitabina [E], mucositis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad). Los pacientes con actividad DPD parcial también pueden tener un riesgo incrementado de reacciones adversas severas, potencialmente mortales o fatales causadas por capecitabina.

Se deberá suspender o discontinuar permanentemente el uso de capecitabina basado en la evaluación de actividad DPD. No existe información suficiente para recomendar una dosis específica en pacientes con evidencia de toxicidad de comienzo temprano o inusualmente severa, que puede indicar la ausencia casi total o total de la actividad DPD. No se ha probado la existencia de una dosis segura de capecitabina en pacientes con ausencia completa de actividad DPD. No existe información suficiente para recomendar una dosis específica en pacientes con actividad DPD parcial como mediciones por pruebas específicas.

Diabetes mellitus u alteraciones de 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.

Hipo e hipercalcemia

Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se debe tener precauciones en pacientes con hipo- e hipercalcemia preexistente.

En 875 pacientes con cáncer metastásico de mama o cáncer colorrectal que recibieron una dosis de 1250 mg/m² administrada dos veces al día en monoterapia por 2 semanas seguidas de un período de descanso de 1 semana, 3,2%, 1,7% y 2,4% de los pacientes tuvieron neutropenia de grado 3 ó 4, trombocitopenia o descensos en hemoglobinía, respectivamente.

En 251 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron una dosis de capecitabina junto con Docetaxel, el 68% tuvo neutropenia de grado 3 ó 4, 2,8% tuvo trombocitopenia de grado 3 ó 4 y el 9,6% anemia de grado 3 ó 4.

Los pacientes con recuento de neutrófilos basal de <1.5 x 10⁹/L y/o recuento de trombocitos de <100 x 10⁹/L no deben ser tratados con Capecitabina. Si en un análisis de laboratorio espontáneo durante un ciclo de tratamiento se evidencia toxicidad hematológica grado 3 ó 4, el tratamiento con Capecitabina deberá ser interrumpido.

Insuficiencia hepática

En ausencia de datos sobre 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 metastásis hepáticas. El efecto de la insuficiencia hepática severa con el uso de Capecitabina es desconocido.

Datos en animales
Los ratones lactantes a los que se les administra una dosis única de Capecitabina por vía oral excretan cantidades significativas de metabolitos de Capecitabina en la leche.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de Capecitabina no fue establecida para menores de 18 años. No se ha demostrado un beneficio clínico en dos ensayos de brazo simple en pacientes pediátricos con gliomas de tallo cerebral recientemente diagnosticados o de alto grado. En ambos ensayos, los pacientes pediátricos recibieron una fórmula pediátrica de Capecitabina de investigación de forma concomitante a y siguiendo la finalización de la radioterapia (dosis total de 5580 cGy en fracciones de 180 cGy). La biodisponibilidad relativa de la fórmula de Capecitabina de investigación fue similar. El primer ensayo fue conducido en 22 pacientes pediátricos (edad mediana de 8 años, con edades entre 5 y 17 años) con gliomas de tallo cerebral de diagnóstico reciente no diseminados intrínsecos y difusos y gliomas de alto grado. En la parte del ensayo en la que se determina la dosis, los pacientes recibieron Capecitabina junto con radioterapia concomitante a dosis que varían entre 500 mg/m² a 850 mg/m² cada 12 horas por hasta 9 semanas. Luego de un período de descanso de 2 semanas, los pacientes recibieron una dosis de 1250 mg/m² cada 12 horas los días 1-14 de un ciclo de 21 días por hasta 3 ciclos. La dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina administrada de forma concomitante con radioterapia fue de 650 mg/m² cada 12 horas. Las mayores toxicidades limitantes de dosis fueron la entorosisesstesia palmo-plantar y la elevación de la alamina amino-transferasa (ALT).

El segundo ensayo se realizó en unos 34 pacientes pediátricos adicionales con gliomas de tallo cerebral de diagnóstico reciente no diseminados intrínsecos y difusos (edad mediana de 7 años, con edades entre 3 y 16 años) y 10 pacientes pediátricos que recibieron la DMT de Capecitabina en el ensayo donde se halló la dosis adecuada para el tratamiento, que cumplían con los requisitos de inclusión en el ensayo. Todos los pacientes recibieron 650 mg/m² de Capecitabina cada 12 horas con radioterapia concomitante por hasta 9 semanas. Luego de un período de descanso de 2 semanas, los pacientes recibieron 1250 mg/m² de Capecitabina cada 12 horas en los días 1-14 de un ciclo de 21 días, por hasta 3 ciclos. No hubo una mejoría en la tasa de supervivencia libre de progresión y en la tasa de supervivencia global al año de tratamiento en pacientes pediátricos con gliomas de tallo cerebral de diagnóstico reciente que recibieron Capecitabina en relación a una población similar de pacientes pediátricos que participaron en otros ensayos clínicos. El perfil de reacciones adversas de Capecitabina fue consistente con el perfil de reacciones adversas conocido para los adultos, con la excepción de las anomalías de laboratorio que ocurrieron de manera más frecuente en los pacientes pediátricos. La anomalía de laboratorio más frecuentemente reportada (incidencia por paciente 240%) fueron ALT aumentada (75%), linfocitopenia (73%), leucopenia (73%), hematocrito (69%), trombocitopenia (57%), hipocalcemia (55%), neutropenia (50%), hematocelema (50%), hipocalcemia (48%), hipofosfatemia (45%), e hiponatremia (45%).

Empleo en ancianos

Los pacientes ≥80 años de edad pueden experimentar una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 ó 4. De 875 pacientes con cáncer de mama metastásico o colorrectal metastásico que recibieron Capecitabina en monoterapia, el 62% de los 21 pacientes ≥80 años de edad tratados con Capecitabina experimentaron un evento de grado 3 ó 4 relacionado con el tratamiento: diarrea en 6 (28,6%), náuseas en 3 (14,3%), síndrome palmo-plantar en 3 (14,3%) y vómitos en 2 (9,5%) pacientes. De los 10 pacientes de 70 años de edad o mayores no había pacientes mayores a 80 años tratados con Capecitabina en combinación con docetaxel. 30% (3 de 10) de los pacientes experimentaron diarrea de grado 3 ó 4 y estomatitis, y 40% (4 de 10) experimentaron síndrome palmo-plantar de grado 3. Entre los 67 pacientes ≥60 años de edad en tratamiento con Capecitabina en combinación con docetaxel, la incidencia de reacciones adversas de grado 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento, y de reacciones adversas serias relacionadas con el tratamiento, retro de medicación debido a reacciones adversas, discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas y discontinuación del tratamiento dentro de los primeros dos ciclos fueron mayores que en los pacientes <60 años de edad. En 995 pacientes recibiendo tratamiento con Capecitabina como terapia adyuvante de la terapia del cáncer de colon Dukes C luego de la resección del tumor primario 41% de los 398 pacientes ≥65 años de edad tratados con Capecitabina experimentaron un evento adverso relacionado con el tratamiento de grado 3 ó 4; síndrome palmo-plantar en 17 (8,8%), diarrea en 52 (13,1%), estomatitis en 12 (3,0%), neutropenia/granulocitopenia en 11 (2,8%), vómitos en 6 (1,5%) y náuseas en 5 (1,3%) de los pacientes. En pacientes ≥65 años de edad (población completamente aleatorizada; con Capecitabina 188 pacientes, 5-FU/LV 208 pacientes) tratados por cáncer de colon Dukes C luego de la resección del tumor deprimario, el cociente de riesgo para la progresión libre de enfermedad y sobrevida total por Capecitabina comparados con los de 1,01 (95% IC 0,80-1,27) y 1,04 (95% IC 0,79-1,37), respectivamente.

Por lo tanto, los pacientes mayores deben ser monitoreados cuidadosamente. Empleo en insuficiencia hepática
Se debe tener especial precaución cuando se trata con Capecitabina a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas. El efecto de la insuficiencia hepática severa sobre Capecitabina se desconoce. **Empleo en insuficiencia renal**
Los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina = 30 a 50 mL/min) y severa (aclaramiento de creatinina <30 mL/min) mostraron niveles de exposición a Capecitabina, 5'-DFUR, y FBAL más elevados que los de aquellos con función renal normal.

REACCIONES ADVERSAS

Como los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones variables, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos para una droga no pueden ser comparados con las frecuencias en otros ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica. **Adyuvancia en cáncer colorrectal**
La tabla 4 muestra las reacciones adversas que ocurren en ≥5% de los pacientes en un estudio de fase 3 en pacientes con cáncer de colon Dukes C quienes recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio y tuvieron al menos una evaluación de seguridad. En un total de 995 pacientes con una dosis de 1250 mg/m² dos veces al día de Capecitabina administrada por 2 semanas seguidas de un período de descanso de 1 semana, y 974 pacientes fueron administrados 5-FU y leucovorina (20 mg/m² de leucovorina IV seguido de 425 mg/m² bolo IV de 5-FU en los días 1-5 cada 28 días). La duración mediana de tratamiento fue de 164 días para los pacientes tratados con Capecitabina y 145 días para los pacientes tratados con 5-FU/LV. Un total de 112 (11%) y 73 (7%) de pacientes tratados con Capecitabina y 5-FU/LV, respectivamente, discontinuaron el tratamiento por las reacciones adversas. Se registró un total de 18 muertes debido a toda causa durante el estudio o dentro de los 28 días posteriores a recibir la droga en estudio: 8 (0,8%) pacientes aleatorizados a Capecitabina y 10 (1,0%) a 5-FU/LV.

La tabla 5 muestra las anomalías de laboratorio de grados 3/4 que ocurrieron en ≥1% en pacientes de un estudio de fase 3 en pacientes con cáncer de colon Dukes C quienes recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio y tuvieron al menos una evaluación de seguridad.

| Tabla 4 – Reacciones adversas reportadas en ≥5% de los pacientes tratados con Capecitabina o 5-FU/LV para pacientes con cáncer de colon como terapia adyuvante (evaluación de seguridad) | | | | |
|---|--|-----------------|------------------|------------|
| Sistema corporal evento adverso | Tratamiento adyuvante para el cáncer de colon (n=1969) | | | |
| | Capecitabina (n=995) | 5-FU/LV (n=974) | | |
| | Todos los grados | Grados 3/4 | Todos los grados | Grados 3/4 |
| Trastornos gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 47 | 12 | 65 | 14 |
| Náuseas | 34 | 2 | 47 | 2 |
| Estomatitis | 22 | 2 | 60 | 14 |
| Vómitos | 15 | 2 | 21 | 2 |
| Dolor abdominal | 14 | 3 | 16 | 2 |
| Constipación | 9 | - | 11 | <1 |

| | | | | |
|--|----|----|----|----|
| Dolor del abdomen superior | 7 | <1 | 7 | <1 |
| Dispepsia | 6 | <1 | 5 | - |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | |
| Síndrome palmo-plantar | 60 | 17 | 9 | <1 |
| Alopecia | 6 | - | 22 | <1 |
| Erupción | 6 | - | 8 | - |
| Eritema | 6 | 1 | 5 | <1 |
| Trastornos generales y del sitio de aplicación | | | | |
| Fatiga | 16 | <1 | 16 | 1 |
| Praxia | 7 | <1 | 9 | <1 |
| Astenia | 10 | <1 | 10 | 1 |
| Letargia | 10 | <1 | 9 | <1 |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | |
| Mareos | 6 | <1 | 6 | - |
| Dolor de cabeza | 5 | <1 | 6 | <1 |
| Dispepsia | 6 | - | 9 | - |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | | | |
| Anorexia | 9 | <1 | 11 | <1 |
| Trastornos oculares | | | | |
| Conjuntivitis | 5 | <1 | 6 | <1 |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | |
| Neutropenia | 2 | <1 | 8 | 5 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | | | | |
| Epistaxis | 2 | - | 5 | - |

Tabla 5 – Porcentaje de incidencia de anomalías de laboratorio de grados 3/4 reportadas en ≥1% de los pacientes recibiendo Capecitabina en monoterapia como tratamiento adyuvante del cáncer de colon (evaluación de seguridad)

| Evento adverso | Capecitabina (n=995) | | 5-FU/LV (n=974) | |
|-------------------------------------|----------------------|------|-----------------|------|
| | % grados 3/4 | | % grados 3/4 | |
| ALAT (SGPT) aumentada | 1,6 | 0,6 | 1,1 | 0,6 |
| Calcio aumentado | 2,3 | 2,2 | 2,3 | 2,2 |
| Calcio disminuido | 2,3 | 2,2 | 2,3 | 2,2 |
| Hemoglobina aumentada | 1,0 | 1,2 | 1,0 | 1,2 |
| Infocitos aumentados* | 13,0 | 13,0 | 13,0 | 13,0 |
| Neutrófilos aumentados* | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 |
| Neutrófilos/granulocitos aumentados | 2,4 | 26,4 | 2,4 | 26,4 |
| Plaquetas aumentadas | 1,0 | 0,7 | 1,0 | 0,7 |
| Bilirrubina aumentada** | 2,0 | 6,3 | 2,0 | 6,3 |

*La incidencia de anomalías de los glóbulos blancos de grados 3/4 fue 1,3% en el brazo de Capecitabina y 4,0% en el brazo de 5-FU/LV.

**Se deberá notar que la clasificación se realiza acorde a la versión 1 de NCIC CTC (mayo de 1994). En la versión 1 de NCIC CTC, la hiperbilirrubinemia de grado 3 indica un valor de rango de 1,5 a 3,0 x límite superior de la normalidad (LSN), y el grado 4 un valor >3,0 x LSN. La versión 2 de NCIC CTC y posteriores definen el valor de hiperbilirrubinemia de grado 3 en un valor de >3,0 a 10,0 x LSN, los valores de grado 4 >10,0 x LSN.

Cáncer colorrectal metastásico

Monoterapia:

La tabla 6 muestra las reacciones adversas que ocurren en ≥5% de los pacientes de un análisis en conjunto de dos ensayos de fase 3 realizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Un total de 596 pacientes con cáncer colorrectal metastásico fueron tratados con 1250 mg/m² dos veces al día con Capecitabina administrados por 2 semanas seguidos por un período de descanso de 1 semana, y a 593 pacientes se les administró 5-FU y leucovorina en el régimen de la clínica de Mayo (20 mg/m² de leucovorina IV seguidos de 425 mg/m² en un bolo IV de 5-FU en los días 1-5, cada 28 días).

En la base de datos agrupados la duración mediana de tratamiento fue de 139 días para los pacientes tratados con Capecitabina y 140 días para los pacientes tratados con 5-FU/LV. Un total de 78 (13%) y 63 (11%) de los pacientes tratados con Capecitabina y 5-FU/LV, respectivamente, discontinuaron el tratamiento a causa de los eventos adversos/enfermedad contraída. Se reportaron un total de 82 muertes por toda causa durante el ensayo o dentro de los 28 días posteriores a recibir la droga en estudio: 50 (8,4%) pacientes aleatorizados con Capecitabina y 32 (5,4%) aleatorizados con 5-FU/LV.

Tabla 6 – Análisis de datos agrupados de ensayos de fase 3 de cáncer colorrectal: Porcentaje de incidencia de reacciones adversas en ≥5% de los pacientes.

| Evento adverso | Capecitabina (n=596) | | | | 5-FU/LV (n=593) | | | | | |
|---|----------------------|-----------|-----------|---------|-----------------|-----------|---------|-----------|-----------|--|
| | % total | % grado 3 | % grado 4 | % total | % grado 3 | % grado 4 | % total | % grado 3 | % grado 4 | |
| Número de pacientes con más de un evento adverso | 96 | 52 | 9 | 94 | 45 | 9 | | | | |
| Sistema corporal/Evento adverso | | | | | | | | | | |
| Gastrointestinal | | | | | | | | | | |
| Diarrea | 55 | 13 | 2 | 61 | 10 | 2 | | | | |
| Náuseas | 43 | 4 | - | 51 | 3 | <1 | | | | |
| Vómitos | 27 | 4 | <1 | 30 | 4 | <1 | | | | |
| Estomatitis | 25 | 2 | <1 | 62 | 14 | 1 | | | | |
| Dolor abdominal | 35 | 9 | <1 | 31 | 5 | - | | | | |
| Trastorno de motilidad gastrointestinal | 10 | <1 | - | 9 | 1 | - | | | | |
| Constipación | 14 | 1 | <1 | 17 | 1 | - | | | | |
| Malestar oral | 10 | - | - | 10 | - | - | | | | |
| Trastornos inflamatorios GI superiores | 8 | <1 | - | 10 | 1 | - | | | | |
| Hemorragia GI | 6 | 1 | <1 | 3 | 1 | - | | | | |
| Ileo | 6 | 4 | 1 | 5 | 2 | 1 | | | | |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | | | | | | | |
| Síndrome palmo-plantar | 54 | 17 | NA | 6 | 1 | NA | | | | |
| Dermatitis | 27 | 1 | - | 26 | 1 | - | | | | |
| Decoloración cutánea | 7 | <1 | - | 5 | - | - | | | | |
| Alopecia | 6 | - | - | 21 | <1 | - | | | | |
| General | | | | | | | | | | |
| Fatiga/debilidad | 42 | 4 | - | 46 | 4 | - | | | | |
| Praxia | 18 | 1 | - | 21 | 2 | - | | | | |
| Edema | 15 | 1 | - | 9 | 1 | - | | | | |
| Dolor abdominal | 12 | 1 | - | 10 | 1 | - | | | | |
| Dolor de pecho | 6 | 1 | - | 6 | 1 | <1 | | | | |
| Neurrológico | | | | | | | | | | |
| Neuropatía sensorial periférica | 10 | - | - | 4 | - | - | | | | |
| Dolor de cabeza | 10 | 1 | - | 7 | - | - | | | | |
| Mareos* | 8 | <1 | - | 8 | <1 | - | | | | |
| Insomnio | 7 | - | - | 7 | - | - | | | | |
| Dispepsia | 6 | 1 | - | 11 | <1 | 1 | | | | |
| Metabolismo | | | | | | | | | | |
| Disminución del apetito | 26 | 3 | <1 | 31 | 2 | <1 | | | | |
| Deshidratación | 7 | 2 | <1 | 8 | 3 | 1 | | | | |
| Ojo | | | | | | | | | | |
| Irritación ocular | 13 | - | - | 10 | <1 | - | | | | |
| Visión anormal | 5 | - | - | 2 | - | - | | | | |
| Respiratorio | | | | | | | | | | |
| Disnea | 14 | 1 | - | 10 | <1 | 1 | | | | |
| Tos | 7 | <1 | - | 1 | 8 | - | | | | |
| Trastorno faríngeo | 5 | - | - | 5 | - | - | | | | |
| Epistaxis | 3 | <1 | - | 6 | - | - | | | | |
| Dolor de garganta | 2 | - | - | 6 | - | - | | | | |
| Musculosquelético | | | | | | | | | | |
| Dolor de espalda | 10 | 2 | - | 9 | <1 | - | | | | |
| Artralgia | 8 | 1 | - | 6 | - | - | | | | |
| Vascular | | | | | | | | | | |
| Trombosis venosa | 8 | 3 | <1 | 6 | 1 | - | | | | |
| Psiquiátrico | | | | | | | | | | |
| Alteración del humor | 5 | - | - | 6 | <1 | - | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Depresión | 5 | - | - | 4 | <1 | - |
| Infecciones | | | | | | |
| Veral | 5 | <1 | - | 5 | <1 | - |
| Sangre y tejido linfático | | | | | | |
| Anemia | 80 | 2 | <1 | 79 | 1 | <1 |
| Neutropenia | 13 | 1 | 2 | 46 | 8 | 13 |
| Hepatobiliar | | | | | | |
| Hiperbilirrubinemia | 48 | 18 | 5 | 17 | 3 | 3 |

- No observado

* Excluyendo vértigo

NA = No aplica

Cáncer de mama

En combinación con Docetaxel:

Los siguientes datos demostrados en el estudio de combinación de Capecitabina con docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico se muestran en las tablas 7 y 8. En el brazo de combinación de Capecitabina y docetaxel, el tratamiento consistió en la administración oral de Capecitabina 1250 mg/m² dos veces al día como terapia intermitente (2 semanas de tratamiento seguidas de un período de descanso de una semana sin tratamiento) por al menos 6 semanas y docetaxel fue administrado como una infusión intravenosa de 1 hora a una dosis de 75 mg/m² en el primer día de cada ciclo de 3 semanas por al menos 6 semanas.

En el brazo de monoterapia docetaxel fue administrado como una infusión intravenosa de 1 hora a una dosis de 100 mg/m² en el primer día de cada ciclo de 3 semanas por al menos 6 semanas. La duración promedio del tratamiento fue de 129 días en el brazo de combinación y de 98 días en el brazo de monoterapia. Un total de 66 pacientes (29%) en el brazo de combinación y 49 (19%) en el brazo de monoterapia se retiraron del estudio por las reacciones adversas.

El porcentaje de pacientes que requirieron reducciones de dosis debido a las reacciones adversas fue del 65% en el brazo de combinación y del 36% en el brazo de monoterapia. El porcentaje de pacientes que requirieron interrumpir su tratamiento debido a reacciones adversas en el brazo de combinación fue 79%. Las interrupciones del tratamiento fueron parte del esquema de modificación de dosis en el brazo de terapia combinada pero no para los pacientes tratados con docetaxel en monoterapia.

Tabla 7 – Porcentaje de incidencia de eventos adversos considerados relacionados o no relacionados con el tratamiento en ≥5% de los pacientes participando en los estudios de Capecitabina en combinación con docetaxel versus docetaxel en monoterapia.

| Evento adverso | Capecitabina 1250 mg/m ² dos veces al día con docetaxel 75 mg/m ² por 3 semanas (n=231) | | | Docetaxel 100 mg/m ² por 3 semanas (n=255) | | |
|---|---|-----------|-----------|---|-----------|-----------|
| | % total | % grado 3 | % grado 4 | % total | % grado 3 | % grado 4 |
| Número de pacientes con al menos un evento adverso | 99 | 76,5 | 29,1 | 97 | 57,6 | 31,8 |
| Sistema corporal/Evento adverso | | | | | | |
| Gastrointestinal | | | | | | |
| Diarrea | 67 | 14 | <1 | 48 | 5 | <1 |
| Estomatitis | 67 | 17 | <1 | 43 | 5 | - |
| Náuseas | 45 | 7 | - | 36 | 2 | - |
| Vómitos | 35 | 4 | 1 | 24 | 2 | - |
| Constipación | 20 | 2 | - | 18 | - | - |
| Dolor abdominal | 30 | <3 | <1 | 24 | 2 | - |
| Dispepsia | 14 | - | - | 8 | 1 | - |
| Sequedad bucal | 6 | <1 | - | 5 | - | - |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | | | |
| Síndrome palmo-plantar | 63 | 24 | NA | 8 | 1 | NA |
| Alopecia | 41 | 6 | - | 42 | 7 | - |
| Trastorno de uñas | 14 | 2 | - | 15 | - | - |
| Dermatitis | 8 | - | - | 11 | 1 | - |
| Erupción eritematosa | 9 | <1 | - | 5 | - | - |
| Decoloración de la uñas | 6 | - | - | 4 | <1 | - |
| Oncolisis | 5 | 1 | - | 5 | 1 | - |
| Prurito | 4 | - | - | 5 | - | - |
| General | | | | | | |
| Praxia | 28 | 2 | - | 34 | 2 | - |
| Astenia | 26 | 4 | <1 | 25 | 6 | - |
| Fatiga | 22 | 4 | - | 27 | 6 | - |
| Debilidad | 16 | 2 | - | 11 | 2 | - |
| Dolor en extremidad | 13 | <1 | - | 13 | 2 | - |
| Letargia | 7 | - | - | 6 | 2 | - |
| Dolor | 7 | <1 | - | 5 | 1 | - |
| Dolor de pecho (no cardíaco) | 4 | <1 | - | 6 | 2 | - |
| Síndrome gripal | 5 | - | - | 5 | - | - |
| Neurrológico | | | | | | |
| Dispepsia | 16 | <1 | - | 14 | <1 | - |
| Dolor de cabeza | 15 | 3 | - | 15 | 2 | - |
| Parestesia | 12 | <1 | - | 16 | 1 | |