



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **8337**

BUENOS AIRES, 11 DIC 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006082-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XELODA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg - 500 mg, aprobada por Certificado Nº 47.187.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **8337**

Que a fojas 627 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada XELODA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg - 500 mg, aprobada por Certificado Nº 47.187 y Disposición Nº 3740/98, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 448 a 579, para los prospectos y de fojas 591 a 623, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3740/98 los prospectos autorizados por las fojas 448 a 491 y la información para el paciente autorizada por las fojas 591 a 601, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº **8337**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.187 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006082-14-1

DISPOSICIÓN Nº **8337**

Jfs

Handwritten initials

Handwritten signature
Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8.337** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.187 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XELODA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg - 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3740/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002734-98-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1433/11.-	Prospectos de fs. 448 a 579, corresponde desglosar de fs. 448 a 491. Información para el paciente de fs. 591 a 623, corresponde desglosar de fs. 591 a 601.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

[Handwritten signature]
 FL



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización N° 47.187 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....1.1.011. 2014.....

Expediente N° 1-0047-0000-006082-14-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

8 3 3 7


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

Handwritten initials

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Xeloda® 150 mg y 500 mg comprimidos recubiertos

Capecitabina

(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente:

1. Qué es Xeloda y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Xeloda.
3. Cómo es el tratamiento con Xeloda.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Xeloda.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES XELODA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Xeloda pertenece al grupo de fármacos conocido como “medicamentos citostáticos”, que detienen el crecimiento de células cancerosas. Xeloda contiene 150 mg y 500 mg de capecitabina, y por sí mismo no es un medicamento citostático. Sólo después de ser absorbido en el organismo se transforma en un fármaco activo anticáncer (más en el tejido tumoral que en el tejido normal).

Xeloda se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, gástrico, o de mama. Además, Xeloda se emplea para prevenir la reaparición del cáncer de colon después de la eliminación completa del tumor mediante una operación quirúrgica.

Xeloda se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR XELODA

No debe administrarse Xeloda si:

- Es alérgico (hipersensible) a capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (véanse "Xeloda contiene lactosa" más adelante en esta Sección, y "Composición de Xeloda" en la Sección 6). Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este fármaco.
- Anteriormente ha experimentado reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como fluorouracilo).
- Está embarazada o en período de lactancia.
- Tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia).
- Padece enfermedades graves del hígado o problemas de riñón.
- Tiene una deficiencia conocida de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) involucrada en el metabolismo del uracilo y de la tiamina.
- Está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina, sorivudina o una clase similar de estas sustancias como parte del tratamiento para el herpes zóster (varicela o herpes).

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de empezar a recibir Xeloda si:

- Tiene trastornos hepáticos o renales.
- Padece o ha padecido problemas cardíacos, por ejemplo, un latido irregular del corazón o dolores en el pecho y espalda provocado por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre al corazón.
- Padece enfermedades del cerebro, por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro, o daño en los nervios (neuropatía).
- Tiene desequilibrio del calcio (chequear en los análisis de sangre).
- Es diabético.
- Debido a las náuseas y vómitos no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo.
- Tiene diarrea.
- Está deshidratado o llega a deshidratarse.

0337



- Tiene desequilibrio de iones en sangre (desequilibrio de electrolitos, chequear en los análisis de sangre).
- Tiene antecedentes de trastornos oculares, ya que necesitará un seguimiento extra de sus ojos.
- Tiene una reacción grave en la piel.

Deficiencia de Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPD)

La deficiencia de DPD, es una condición rara presente al nacer que no suele asociarse con problemas de salud, a menos que tome ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia no reconocida de DPD y toma Xeloda, puede experimentar los efectos adversos graves mencionados en la Sección 4. Posibles efectos adversos. Si usted padece alguna reacción adversa, informe a su médico, incluso si se trata de alguna manifestación que no se hubiere incluido en este Prospecto Información para el paciente.

Niños y adolescentes

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

Uso de Xeloda con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Esto es muy importante, ya que si toma más de un fármaco a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos. Debe ser muy cuidadoso si está recibiendo alguno de los siguientes medicamentos:

- Para la gota (alopurinol).
- Para disminuir la coagulación de la sangre (cumarina, warfarina).
- Algunos antivirales (sorivudina y brivudina).
- Para las convulsiones o temblores (fenitoína).
- Interferón alfa.
- Radioterapia y ciertos medicamentos usados para el tratamiento del cáncer (ácido folínico, oxaliplatino, bevacizumab, cisplatino, irinotecán).
- Para tratar la deficiencia del ácido fólico.

Toma de Xeloda con alimentos y bebidas

Debe tomar Xeloda antes de pasados 30 minutos después de haber comido.

Embarazo y lactancia

Antes de iniciar el tratamiento, debe advertir a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada. No debe tomar Xeloda si está embarazada o cree que puede estarlo. Si está recibiendo Xeloda, no debe amamantar a su hijo. Consulte con su médico antes de recibir un medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Al tomar Xeloda puede sentirse mareado, con náuseas o cansado. Por lo tanto, es posible que Xeloda pueda afectar su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Xeloda contiene lactosa

Si su médico le ha mencionado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON XELODA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

Xeloda debe ser recetado solamente por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Cómo tomarlo

Los comprimidos de Xeloda se deben tragar enteros con agua y en los 30 minutos posteriores a la comida.

Cuánto tomar

Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de Xeloda 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 por día (mañana y noche). A continuación se mencionan dos ejemplos:

3337



- 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 y 1 comprimido de 150 mg dos veces por día.
- Una persona cuyo peso sea de 80 kg y mida 1,80 m tiene una superficie corporal de 2,0 m², por lo tanto debe tomar 5 comprimidos de 500 mg dos veces por día.

Por lo general, los comprimidos de Xeloda se administran durante 14 días seguidos de un período de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ningún comprimido). Este lapso de 21 días es un ciclo de tratamiento.

En combinación con otros medicamentos la dosis habitual en adultos puede ser menos de 1.250 mg/m² de superficie corporal, y puede ser necesario que tome los comprimidos durante un período de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin lapso de descanso).

Su médico le indicará qué dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo. Siga exactamente las instrucciones de administración de Xeloda indicadas por su médico.

Su médico puede indicarle que tome una combinación de comprimidos de 150 mg y 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.
- Es importante que tome toda su medicación según se lo haya recetado su médico.

Si recibe más Xeloda del que debe

Si ha tomado una dosis de Xeloda mayor que la recetada, debe contactar a su médico de inmediato antes de tomar la dosis siguiente.

Podría padecer los siguientes efectos adversos si toma más Xeloda del que debe: sensación de malestar, diarrea, inflamación o ulceraciones en los intestinos o en la boca, dolor y sangrado en el intestino o en el estómago, o depresión de la médula ósea (disminución de ciertos tipos de células sanguíneas). Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas.

Si olvidó tomar Xeloda

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En su lugar, continúe con la pauta posológica recetada y consulte con su médico.

8337



Si interrumpe el tratamiento con Xeloda

La finalización del tratamiento con Xeloda no produce efectos adversos. En caso que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (que contienen, por ejemplo, acenocumarol), 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, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Xeloda puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

DEJE de tomar Xeloda inmediatamente y contáctese 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 diarias o tiene diarrea nocturna.

Vómitos: si vomita más de una vez en un período 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 manos y pies: si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo de manos y/o pies.

Fiebre: si tiene una temperatura de 38°C o superior.

Infección: si tiene signos de infección causada por bacterias o virus, o por otros organismos.

Dolor en el pecho: si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.

Síndrome de Stevens-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.

Detectados a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 ó 3 días de dejar el medicamento. No obstante, si usted advierte que continúan, contáctese con su médico inmediatamente. Posiblemente éste le aconseje reanudar el tratamiento con una dosis menor.

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACEÚTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.834.786

ANDREA L. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
AFIDERADA

8337



Además, cuando Xeloda se usa solo, los efectos adversos *muy frecuentes* que pueden afectar *a más de 1 de cada 10 personas* son:

- Dolor abdominal.
- Sarpullido, piel seca o con picazón.
- Cansancio.
- Pérdida de apetito (anorexia).

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, contacte siempre a su médico inmediatamente cuando comience a sentir algún síntoma. Posiblemente le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con Xeloda. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que la reacción adversa continúe o llegue a ser grave.

Otros efectos adversos *frecuentes* que pueden afectar *hasta 1 de cada 10 personas* incluyen:

- Disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (chequear los análisis).
- Deshidratación, pérdida de peso.
- Falta de sueño (insomnio), depresión.
- Dolor de cabeza, somnolencia, mareo, sensación rara en la piel (sensación de 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, rinorrea.
- Herpes labial o infecciones por otros herpes.
- Infecciones pulmonares o de las vías respiratorias (por ejemplo, neumonía o bronquitis).
- Hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, indigestión, flatulencias, sequedad bucal.
- Sarpullido en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento cutáneo, piel seca, picazón (prurito), trastornos de las uñas y cambio de color/pérdida/inflamación de la piel.
- Dolor en las articulaciones, o en las extremidades, pecho o espalda.
- Fiebre, hinchazón de las piernas, sensación de malestar.
- Trastornos hepáticos (chequear los análisis) y aumento de bilirrubina en sangre (excretada por el hígado).

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.230.759

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Otros efectos adversos poco frecuentes que pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas incluyen:

- Infecciones en la sangre, en el tracto urinario, en la piel, en la nariz y garganta, por hongos (incluyendo los de la boca); gripe, gastroenteritis, abscesos dentales.
- Inflamación de la piel (lipomas).
- Disminución de las células sanguíneas incluyendo las plaquetas (chequear los análisis).
- Alergias.
- Diabetes, disminución de potasio en sangre, malnutrición, incremento de triglicéridos en sangre, estado de confusión, ataques de pánico, depresión, disminución de la libido.
- Dificultad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastorno del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y sensaciones alteradas.
- Visión borrosa o doble.
- Vértigos, dolor de oídos.
- Latidos irregulares del corazón y palpitaciones (arritmias), dolor de pecho y ataque cardíaco (infarto).
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, presión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías (piernas), manchas moradas en la piel.
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, disnea de esfuerzo.
- Obstrucción intestinal, acumulación de líquido en el abdomen, inflamación del intestino delgado o grueso, del estómago o del esófago, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, acidez (reflujo de los alimentos desde el estómago), sangre en las heces.
- Ictericia (coloración amarillenta en piel y ojos):
- Úlcera cutánea y ampollas, reacción de la piel con la luz del sol, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara.
- Hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor de huesos, debilidad o rigidez muscular.
- Retención de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de la micción durante la noche, incontinencia, sangre en la orina, incremento de creatinina en sangre (signo de disfunción renal).
- Sangrado inhabitual de la vagina.
- Hinchazón (edema), escalofríos y rigidez.

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.338.769

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA



8337

Algunos de estos efectos adversos son más frecuentes cuando Xeloda se utiliza con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer. Otros efectos adversos observados son los siguientes:

Efectos adversos *frecuentes* que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas incluyen:

- Disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre.
- Dolor neuropático.
- Zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición.
- Inflamación en las venas.
- Hipo, cambio en la voz.
- Dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor en la mandíbula.
- Sudoración, sudores nocturnos.
- Espasmos musculares.
- Dificultad para orinar, sangre o proteínas en la orina.
- Moretones o reacciones en el lugar de la inyección (causados por los medicamentos administrados en inyección simultánea).

Efectos adversos *raros* que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas incluyen:

- Estrechamiento u obstrucción del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal).
- Insuficiencia hepática.
- Inflamación que conduce a la disfunción u obstrucción en la secreción de bilis (hepatitis colestásica).
- Cambios específicos en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT).
- Ciertos tipos de arritmias (incluyendo fibrilación ventricular, *torsade de pointes* y bradicardia).
- Inflamación de los ojos que provoca dolor ocular y posibles problemas de visión.
- Inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas debido a una enfermedad del sistema inmunológico.

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

033



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

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Xeloda al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE XELODA

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco y la caja, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura inferior a 30° C.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Xeloda

Comprimidos recubiertos de 150 mg:

El principio activo es capecitabina. Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de capecitabina.

Los otros ingredientes son: lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, hipromelosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y mezcla para recubrimiento Opadry® Pink 03A14309.

83



Comprimidos recubiertos de 500 mg:

El principio activo es capecitabina. Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de capecitabina.

Los otros ingredientes son: lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, hipromelosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y mezcla para recubrimiento Opadry® Pink 03A14380.

Aspecto de Xeloda y contenido del envase

Comprimidos recubiertos de 150 mg:

Son comprimidos recubiertos de color durazno claro, de forma oblonga, biconvexa, con la marca "150" en uno de los lados y "Xeloda" en el otro. Envase con 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos de 500 mg:

Son comprimidos recubiertos de color durazno, de forma oblonga, biconvexa, con la marca "500" en uno de los lados y "Xeloda" en el otro. Envase con 120 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Fecha de última revisión: Julio 2014.

RI + EMA + ANMAT C004/13 y rcp + CDS:9.0C + CDS:10.0C + CDS: 11.0C.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.500.700

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

8337



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Xeloda®
Capecitabina
Roche

Comprimidos recubiertos
150 mg y 500 mg

Industria Norteamericana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene 150 mg de capecitabina, en un excipiente compuesto por lactosa anhidra 15,60 mg, croscarmelosa sódica 6,00 mg, hipromelosa 4,50 mg, celulosa microcristalina 7,20 mg, estearato de magnesio 2,70 mg y mezcla para recubrimiento Opadry® Pink 03A14309: 8,50 mg.

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene 500 mg de capecitabina, en un excipiente compuesto por lactosa anhidra 52,00 mg, croscarmelosa sódica 20,00 mg, hipromelosa 15,00 mg, celulosa microcristalina 24,00 mg, estearato de magnesio 9,00 mg y mezcla para recubrimiento Opadry® Pink 03A14380: 18,00 mg.

Acción terapéutica

Citostático – antimetabolito.

Indicaciones

Xeloda está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas*).

Xeloda está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas*).

Xeloda está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas*).

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.338.788


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

8337



Xeloda en combinación con docetaxel (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas*) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Xeloda está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: L01BC06.

Grupo farmacoterapéutico: Citostático (antimetabolito).

Propiedades farmacodinámicas

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*). La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra tanto en tejidos tumorales como normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*upregulation*) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

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

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

2

Cáncer colorrectal y de colon

Terapia adyuvante en cáncer de colon con Xeloda en monoterapia

Se llevó a cabo un ensayo clínico (XACT; M66001) de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, para estudiar el empleo de Xeloda en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes). En este ensayo, se aleatorizaron 1.987 pacientes para ser tratados con Xeloda (1.250 mg/m² dos veces por día durante 2 semanas, seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) o 5-FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina por vía intravenosa, seguidos de 425 mg/m² de 5-FU en bolo por vía intravenosa, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Xeloda fue por lo menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo (HR [hazard ratio] 0,92; IC 95%: 0,80-1,06). En todos los pacientes aleatorizados, las pruebas para diferenciar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de Xeloda versus 5-FU/LV dieron HR de 0,88 (IC 95%: 0,77-1,01; p = 0,068) y 0,86 (IC 95%: 0,74-1,01; p = 0,060), respectivamente. La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un examen multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de Xeloda frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se preespecificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembriogénico (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, Xeloda demostró ser superior a 5FU/LV en sobrevida libre de progresión (HR 0,849; IC 95%: 0,739 - 0,976, p = 0,0212), así como en sobrevida global (HR 0,828; IC 95%: 0,705-0,971, p = 0,0203).

Terapia adyuvante en cáncer de colon en combinación

Xeloda en combinación con oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon se estudió en un ensayo clínico (NO16968) de Fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado, en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).

En este estudio clínico, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con Xeloda (1.000 mg/m² dos veces por día durante 2 semanas, seguido de un periodo de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m² en infusión intravenosa durante 2 horas, administrado el día 1, cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU en bolo y leucovorina. En el análisis primario de sobrevida libre de enfermedad en población por intención de tratar, XELOX mostró ser significativamente superior a 5-FU/LV (HR 0,80, IC 95%: 0,69 - 0,93; p = 0,0045). El valor de sobrevida libre de enfermedad a los 3 años fue 71% para XELOX frente a 67% para 5-FU/LV. El análisis del objetivo secundario de sobrevida libre de recaída avala estos resultados con un HR de 0,78 (IC 95%: 0,67 - 0,92; p = 0,0024) para XELOX frente a 5-FU/LV. XELOX mostró una tendencia hacia una sobrevida global superior con un HR de 0,87 (IC 95%: 0,72 - 1,05; p = 0,1486), que se traduce en un 13% de reducción del riesgo de muerte.

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.386.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

8337



El valor de sobrevida global a los 5 años fue 78% para XELOX frente a 74% para 5-FU/LV. Los datos de eficacia están basados en la mediana del tiempo de observación de 59 meses para sobrevida global y 57 meses para sobrevida libre de enfermedad. En población por intención de tratar, el porcentaje de abandonos debido a eventos adversos fue mayor en el grupo del tratamiento en combinación de XELOX (21%) que en el de 5-FU/LV (9%) en monoterapia.

A los 7 años de seguimiento promedio, XELOX mantiene una diferencia estadísticamente significativa superior de la sobrevida libre de enfermedad HR de 0,80 (IC 95%: 0,69 – 0,93; p = 0,0038), y la sobrevida libre de recaída HR de 0,78 (IC 95%: 0,67 – 0,91; p = 0,0015). La tasa de sobrevida global a los 7 años fue del 73% en el grupo XELOX y del 67% en el de 5-FU/LV. Los dos años de seguimiento adicional después del análisis primario muestran un incremento en la diferencia entre las tasas de sobrevida de 3% a 6%.

Monoterapia en el cáncer colorrectal metastásico con Xeloda

Se llevaron a cabo dos ensayos clínicos (SO14695; SO14796) de Fase III, controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados para estudiar el uso de Xeloda para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos ensayos, se distribuyeron al azar 603 pacientes en tratamiento con Xeloda (1.250 mg/m² dos veces por día durante 2 semanas, seguidas de 1 semana de reposo, considerándose ciclos de 3 semanas). Otros 604 pacientes se aleatorizaron en el tratamiento con 5-FU y leucovorina (régimen Mayo: 20 mg/m² de leucovorina intravenosa seguido de un bolo intravenoso de 5-FU 425 mg/m² los días 1 y 5, cada 28 días). Los índices de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de Investigador) fueron 25,7% (Xeloda) versus 16,7% (régimen Mayo); p < 0,0002. La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (Xeloda) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de sobrevida fue de 392 días (Xeloda) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de Xeloda en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.

Terapia de combinación en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico

Los datos procedentes de un ensayo clínico Fase III (NO16966) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Xeloda en combinación con oxaliplatino o con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. El ensayo tuvo dos etapas: una inicial con 2 brazos donde 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento diferentes, que incluyeron XELOX o FOLFOX-4, y una posterior con un diseño factorial 2 x 2 en la cual 1.401 pacientes fueron distribuidos al azar a cuatro grupos de tratamiento diferentes que incluyeron XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, y FOLFOX-4 + bevacizumab.

En la Tabla 1 se incluyen los distintos regímenes de tratamiento.

Tabla 1. Regímenes de tratamiento en el Ensayo NO16966 para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm).

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m ² IV durante 2 hs	Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas
	Leucovorina	200 mg/m ² IV durante 2 hs	Leucovorina los Días 1 y 2, cada 2 semanas
	5-Fluorouracilo	400 mg/m ² IV en bolo, seguido de 600 mg/m ² IV durante 22 hs	5-Fluorouracilo IV bolo/infusión, administrado en Días 1 y 2, cada 2 semanas
	Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg IV durante 30-90 minutos	Día 1, previo a FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m ² IV durante 2 hs	Oxaliplatino el Día 1, cada 3 semanas
	Capecitabina	1.000 mg/m ² oral dos veces por día	Capecitabina oral dos veces por día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o Bevacizumab	7,5 mg/kg IV durante 30-90 minutos	Día 1, previo a XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorina.			

En la comparación global realizada sobre la población de pacientes aptos y sobre la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad en términos de sobrevida libre de progresión de los brazos que contenían XELOX frente a los brazos con FOLFOX-4 (véase *Tabla 2*). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en sobrevida global (véase *Tabla 2*). Se realizó un análisis exploratorio preespecificado comparando XELOX + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab. En esta comparación por subgrupos de tratamiento, XELOX + bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en sobrevida libre de progresión (HR 1,01; IC 97,5%: 0,84 - 1,22). El seguimiento medio en el momento de los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 1,5 años; los datos procedentes de la investigación realizada después de un año adicional de seguimiento también se han incluido en la *Tabla 2*.

Sin embargo, los datos de la sobrevida libre de progresión durante el tratamiento no confirmaron los resultados del análisis general de sobrevida libre de progresión y del de sobrevida global: el índice de riesgo (HR) de XELOX frente a FOLFOX-4 fue de 1,24 con un intervalo de confianza del 97,5%: de 1,07 a 1,44. Aunque los estudios de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas de régimen y el momento de la evaluación del tumor influyen en la estimación de la sobrevida libre de progresión durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

Tabla 2. Resultados principales de eficacia del análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16966.

ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX/XELOX + P/ XELOX + BV (EPP*: N = 967; ITT*: N = 1.017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4 + P/ FOLFOX-4 + BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1.017)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)		HR (IC del 97,5%)
Parámetro: <u>Sobrevida</u> libre de progresión			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parámetro: <u>Sobrevida</u> global			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE UN AÑO			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)		HR (IC del 97,5%)
Parámetro: <u>Sobrevida</u> libre de progresión			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parámetro: <u>Sobrevida</u> global			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

* EPP = población de pacientes aptos: **ITT = población por intención de tratar

CAIRO fue un ensayo aleatorizado, controlado, de Fase III, para estudiar el uso de Xeloda a una dosis inicial de 1.000 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir tratamiento secuencial ($n = 410$) o combinado ($n = 410$). El primero consistía en tratamiento en primera línea con Xeloda (1.250 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días), en segunda línea con irinotecán (350 mg/m^2 en el día 1), y combinado en tercera línea de capecitabina (1.000 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m^2 en el día 1).

El tratamiento combinado consistió en administración en primera línea de Xeloda (1.000 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días) e irinotecán (250 mg/m^2 en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con capecitabina (1.000 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m^2 en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas.

En el tratamiento en primera línea la mediana de sobrevida libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC 95%; 5,1-6,2 meses) con Xeloda en monoterapia y de 7,8 meses (IC 95%; 7,0-8,3 meses; $p = 0,0002$) con XELIRI.

Sin embargo, estas cifras se asociaron con una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal y neutropenia durante el tratamiento en primera línea con XELIRI (26% y 11% para XELIRI y primera línea de Xeloda, respectivamente).

XELIRI se ha comparado con el 5-FU + irinotecán (FOLFIRI) en tres ensayos aleatorizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los regímenes de XELIRI, incluyen 1.000 mg/m^2 de Xeloda dos veces por día durante 14 días, en un ciclo de 3 semanas en combinación con 250 mg/m^2 de irinotecán en el día 1. En el ensayo mayor (BICC-C), los pacientes fueron aleatorizados para recibir en forma abierta FOLFIRI ($n = 144$), bolo de 5-FU (mIFL) ($n = 145$) o XELIRI ($n = 141$) y, además, fueron distribuidos al azar para ser tratados en forma doble-ciega con celecoxib o placebo. La mediana de la sobrevida libre de progresión fue 7,6 meses en FOLFIRI, 5,9 meses en mIFL ($p = 0,004$ en comparación con FOLFIRI) y 5,8 meses en XELIRI ($p = 0,015$). La mediana de la sobrevida global fue 23,1 meses en FOLFIRI, 17,6 meses en mIFL ($p = 0,09$) y 18,9 meses en XELIRI ($p = 0,27$). Los pacientes tratados con XELIRI experimentaron excesiva toxicidad gastrointestinal en comparación con FOLFIRI (diarrea 48% y 14% en XELIRI y FOLFIRI, respectivamente).

En el ensayo EORTC los pacientes fueron aleatorizados para recibir en forma abierta FOLFIRI ($n = 41$) o XELIRI ($n = 44$) con una distribución al azar adicional para ser tratados en forma doble-ciega con celecoxib o placebo. La mediana de la sobrevida libre de progresión y de la sobrevida global fue menor para XELIRI que para FOLFIRI (sobrevida libre de progresión 5,9 frente a 9,6 meses y sobrevida global 14,8 comparado con 19,9 meses); además, se notificaron tasas excesivas de diarrea en los pacientes que recibían XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

En el estudio publicado por Skof y col., los pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento de FOLFIRI o de XELIRI. La tasa de respuesta global fue del 49% en el grupo de XELIRI y del 48% en el de FOLFIRI ($p = 0,76$). Al final del tratamiento, el 37% de los pacientes del grupo de XELIRI y el 26% de los de FOLFIRI no tenían la enfermedad ($p = 0,56$). La toxicidad entre los tratamientos fue similar, a excepción de la neutropenia, de la cual se informaron más casos en pacientes tratados con FOLFIRI.

8357



Monatgnani y col., utilizaron los resultados de los tres ensayos anteriores para brindar un análisis global de los estudios aleatorizados comparando las pautas de FOLFIRI y XELIRI en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Una reducción significativa en el riesgo de progresión se asoció con FOLFIRI (HR 0,76; IC 95 %: 0,62-0,95; $p < 0,01$), como resultado en parte debido a la escasa tolerancia a los regímenes usados de XELIRI.

Los datos de un ensayo clínico aleatorizado (Souglakos y col., 2012) que comparó el tratamiento de FOLFIRI + bevacizumab con el de XELIRI + bevacizumab, no mostraron diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión o en la sobrevida global entre ambos tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI + bevacizumab (grupo A, $n = 167$) o XELIRI + bevacizumab (grupo B, $n = 166$). En el grupo B, el régimen de XELIRI utilizaba Xeloda 1.000 mg/m^2 dos veces por día durante 14 días + irinotecán 250 mg/m^2 en el día 1. La mediana de la sobrevida libre de progresión fue 10,0 y 8,9 meses, $p = 0,64$, la sobrevida global 25,7 y 27,5 meses, $p = 0,55$ y la tasa de respuesta 45,5 y el 39,8 %, $p = 0,32$ para FOLFIRI + bevacizumab y XELIRI + bevacizumab, respectivamente. Los pacientes tratados con XELIRI + bevacizumab registraron un incidencia significativamente más alta de diarrea, neutropenia febril y síndrome mano-pie que aquéllos tratados con FOLFIRI + bevacizumab con un incremento significativo en reducciones de dosis, retrasos e interrupciones del tratamiento.

Xeloda (a la dosis inicial de 800 mg/m^2 durante 2 semanas cada 3 semanas) en combinación con irinotecán y bevacizumab fue estudiado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico en un ensayo Fase II (AIO KRK 0604) controlado, multicéntrico y aleatorizado. Se distribuyeron al azar 120 pacientes para recibir tratamiento con Xeloda en combinación con irinotecán (XELIRI modificado) y bevacizumab: Xeloda (800 mg/m^2 dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m^2 en infusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ en infusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); 127 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con Xeloda en combinación con oxaliplatino + bevacizumab: Xeloda (1.000 mg/m^2 dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m^2 en infusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ en infusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). Las respuestas al tratamiento después de una duración media de seguimiento de la población en estudio de 26,2 meses se mencionan en la Tabla 3.

8337



Tabla 3. Resultados principales de eficacia del Ensayo AIO KRK.

	<u>XELOX +BV</u> (ITT: N =127)	<u>XELIRI modificado + BV</u> (ITT: N =120)	<u>HR</u> <u>IC 95%</u> <u>Valor p</u>
<u>Sobrevida libre de progresión a los 6 meses</u>			
ITT	76%	84%	
IC 95%	69 – 84%	77 – 90%	
<u>Mediana de sobrevida libre de progresión (meses)</u>			
ITT	10,4	12,1	0,93
IC 95%	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 <i>p = 0,30</i>
<u>Mediana de sobrevida global (meses)</u>			
ITT	24,4	25,5	0,90
IC 95%	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 <i>p = 0,45</i>

Terapia de combinación en el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico

NO16967 fue un ensayo de Fase III, controlado, multicéntrico y aleatorizado que estudió el uso de Xeloda en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento en primera línea, fueron aleatorizados para ser tratados con XELOX o FOLFOX-4. Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), véase la Tabla 1. En la población por protocolo y en la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad de XELOX frente a FOLFOX-4 en sobrevida libre de progresión (véase Tabla 4). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en sobrevida global (véase Tabla 4). La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la Tabla 4 también se incluyen datos procedentes de las investigaciones realizadas después de un período de seguimiento adicional de 6 meses.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.333.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

8337



Tabla 4. Resultados principales de eficacia en el análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16967.

ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX (PPP*: N = 251; ITT*: N = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)	HR (IC del 95%)	
Parámetro: <u>Sobrevida</u> libre de progresión			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parámetro: <u>Sobrevida</u> global			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)	HR (IC del 95%)	
Parámetro: <u>Sobrevida</u> libre de progresión			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parámetro: <u>Sobrevida</u> global			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

* PPP = población por protocolo; **ITT = población por intención de tratar

Cáncer gástrico avanzado

Un ensayo clínico (ML17032) de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico estudió el empleo de Xeloda para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico. En este ensayo, se aleatorizaron 160 pacientes para recibir tratamiento con Xeloda (1.000 mg/m² dos veces por día durante dos semanas, seguido por un período de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Se distribuyeron al azar un total de 156 pacientes a un tratamiento con 5-FU (800 mg/m² por día, en infusión continua los días 1 - 5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas).

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 16.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APROBADA

10

Xeloda en combinación con cisplatino no fue inferior a 5-FU asociado con cisplatino en sobrevida libre de progresión en el análisis por protocolo (índice de riesgo 0,81; IC 95%: 0,63-1,04). La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 5,6 meses (Xeloda + cisplatino) versus 5,0 meses (5-FU + cisplatino). El índice de riesgo de la duración de sobrevida (sobrevida global) fue similar al índice de la sobrevida libre de progresión (índice de riesgo 0,85; IC 95%: 0,64-1,13). La mediana de la duración de sobrevida fue 10,5 meses (Xeloda más cisplatino) versus 9,3 meses (5-FU + cisplatino).

Un estudio (REAL-2) de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, donde se comparaba capecitabina con 5-FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado se llevó a cabo para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado. En este ensayo, mediante un diseño factorial 2 x 2, se aleatorizaron 1.002 pacientes a cada uno de los siguientes cuatro brazos:

- ECF: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1, cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² por día administrado como infusión continua a través de una vía central).
- ECX: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y Xeloda (625 mg/m², dos veces por día en forma continuada).
- EOF: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² por día por infusión continua a través de una vía central).
- EOX: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como una infusión de 2 horas en el día 1, cada 3 semanas) y Xeloda (625 mg/m² dos veces por día en forma continuada).

Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de la capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU (índice de riesgo 0,86; IC 95%: 0,8 - 0,99) y del oxaliplatino versus esquemas basados en cisplatino (índice de riesgo 0,92; IC 95%: 0,80 - 1,1). La mediana de la sobrevida global fue 10,9 meses en los regímenes basados en capecitabina y de 9,6 meses en aquellos basados en 5-FU.

La mediana de la sobrevida global fue de 10,0 meses en los regímenes basados en cisplatino y de 10,4 meses con aquellos basados en oxaliplatino.

Xeloda fue también utilizado en combinación con oxaliplatino para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los estudios con Xeloda en monoterapia indicaron que ejerce actividad sobre el cáncer gástrico avanzado.

3337

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: metanálisis

Un metanálisis de seis ensayos clínicos (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, ML17032) investigó si Xeloda puede reemplazar a 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3.097 pacientes tratados con regímenes que contienen Xeloda y 3.074 tratados con esquemas con 5-FU. La mediana del tiempo de sobrevida global fue de 703 días (IC 95%; 671 - 745) en los pacientes tratados con regímenes con Xeloda y de 683 días (IC 95%; 646 - 715) en aquellos que fueron tratados con esquemas con 5-FU. El índice de riesgo para la sobrevida global fue de 0,94 (IC 95%: 0,89 - 1,00; $p = 0,0489$) con regímenes con Xeloda indicando que éstos son no inferiores a los que contienen 5-FU.

Cáncer de mama

Terapia combinada con Xeloda y docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

Xeloda en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica que incluya una antraciclina fue estudiado en un ensayo clínico (SO14999) de Fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado. En ese ensayo, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con Xeloda (1.250 mg/m^2 dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso y docetaxel en dosis de 75 mg/m^2 en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 fueron distribuidos al azar para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m^2 en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La sobrevida resultó mayor en la rama de tratamiento combinado con Xeloda + docetaxel ($p = 0,0126$). La mediana de sobrevida fue de 442 días (Xeloda + docetaxel) versus 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del Investigador) fueron del 41,6% (Xeloda + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel solo); $p = 0,0058$. El tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue superior en el brazo tratado con la combinación Xeloda + docetaxel ($p < 0,0001$). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (Xeloda + docetaxel) versus 128 días (docetaxel solo).

Monoterapia con Xeloda después del fracaso con taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esté indicada

Dos ensayos clínicos Fase II, multicéntricos, se llevaron a cabo para determinar el empleo de Xeloda en monoterapia para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a los taxanos ni a un régimen de quimioterapia con antraciclinas o que no puedan ser tratados posteriormente con antraciclinas. En estos ensayos, fueron tratados un total de 236 pacientes con Xeloda (1.250 mg/m^2 dos veces por día durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del Investigador) fueron del 20% (primer estudio) y 25% (segundo estudio). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de sobrevida fue de 384 y 373 días.

8337



Generales

El examen de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con Xeloda en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas de Grados 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en aquellos sin insuficiencia renal n = 268, versus 41% en leves n = 257 y 54% en moderados n = 59, respectivamente) (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en aquellos sin insuficiencia renal o insuficiencia leve, así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

El examen de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥ 60 años tratados con Xeloda en monoterapia y un análisis de los tratados con la combinación Xeloda más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 y 4 y de reacciones adversas graves ambas vinculadas con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los mayores de 60 años tratados con Xeloda más docetaxel tuvieron asimismo que abandonar el tratamiento en forma prematura debido a reacciones adversas, si se compara con pacientes menores de esa edad.

Todas las indicaciones

En un metanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con Xeloda en monoterapia o Xeloda en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se demostró que los pacientes tratados con Xeloda que desarrollaron el síndrome mano-pie tuvieron una mayor sobrevida global comparada con aquellos que no desarrollaron este síndrome: sobrevida media global de 1.100 días (IC 95%; 1.007 – 1.200) frente a 691 días (IC 95%; 638 - 754) con un índice de riesgo del 0,61 (IC 95%; 0,56 - 0,66).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de llevar a cabo estudios con Xeloda en todos los subgrupos de la población pediátrica en el adenocarcinoma de colon y recto, adenocarcinoma gástrico y carcinoma de mama (véase Posología y formas de administración para el uso en pediatría).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

8331



Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Después de la administración oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente en 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 del ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx} 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_{máx} en horas) fue 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 y 3,34. Los valores del ABC_{0-α} 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 carboxilesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Las enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan tanto en los tejidos tumorales como en los 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 tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue de 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, $n = 8$), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue de 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, $n = 8$). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente, el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo (FUH_2), el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasasa 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 dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

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, que representa un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia combinada

Los ensayos de Fase I para evaluar el efecto de Xeloda sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostraron que Xeloda no afecta la farmacocinética de estos fármacos (C_{max} y ABC), ni que éstos alteran la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población después del tratamiento con Xeloda de 505 pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1.250 mg/m^2 dos veces por día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, los niveles de ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

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

Pacientes con insuficiencia renal

Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer con insuficiencia renal de leve a grave, no hay evidencia de que exista un efecto del clearance de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el clearance de creatinina influye sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando el clearance de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% de aumento en el ABC cuando el clearance de creatinina se reduce el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Pacientes de edad avanzada

Teniendo en cuenta los análisis farmacocinéticos en la población, realizados en un amplio rango de edades (27 a 86 años) que incluyeron 234 pacientes (46%) con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó sobre la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El ABC del FBAL se acrecentó con la edad (20% de incremento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Esta situación se debe probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos

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

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y a ratones se asoció con efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, característicos de las fluoropirimidinas, que fueron reversibles.



Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática sobre el sistema nervioso central. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (por ejemplo, prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java después de la aplicación intravenosa (100 mg/kg), pero no así después de la administración oral repetida (1.379 mg/m²/día).

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

Durante los estudios de fertilidad estándares, se registró una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto revertió después de un descanso terapéutico. Además, durante un estudio de 13 semanas, aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores de los ratones macho; no obstante, estos efectos fueron reversibles después de un descanso terapéutico (véase Precauciones y advertencias).

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

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

Posología y formas de administración

Xeloda solamente debe ser prescripto por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Xeloda de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se analiza en Tablas 5 y 6, respectivamente.



033

Posología recomendada (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de Xeloda cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante de 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 por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguido de un período de descanso de siete 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 (excepto con irinotecán), la dosis inicial recomendada de Xeloda es 800 – 1.000 mg/m² administrados dos veces por día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días, o 625 mg/m² dos veces por día cuando se administra en forma continuada (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). En la combinación con irinotecán (XELIRI), la dosis inicial recomendada de Xeloda es 800 mg/m² administrados dos veces por día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días y asociado con 200 mg/m² de irinotecán en el día 1 de cada una de las tres semanas del ciclo (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de Xeloda.

Para aquellos pacientes que reciban Xeloda en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con el Prospecto Información para Profesionales del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban Xeloda en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el Prospecto Información para Profesionales de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se aconseja tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

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

N

d

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 11.339.788

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

3037



Cálculo de la dosis de Xeloda

Tabla 5. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Xeloda de 1.250 mg/m².

Nivel de dosis 1.250 mg/m ² (dos veces por día)					
Superficie corporal (m ²)	Dosis completa	Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%)	Dosis reducida (50%)
	1.250 mg/m ²	150 mg	500 mg	950 mg/m ²	625 mg/m ²
Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)	
≤ 1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27-1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39-1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53-1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67-1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79-1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93-2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07-2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Tabla 6. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Xeloda de 1.000 mg/m².

Nivel de dosis 1.000 mg/m ² (dos veces por día)					
Superficie corporal (m ²)	Dosis completa	Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%)	Dosis reducida (50%)
	1.000 mg/m ²	150 mg	500 mg	750 mg/m ²	500 mg/m ²
Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)	
≤ 1,26	1.150	1	2	800	600
1,27-1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39-1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53-1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67-1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79-1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93-2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07-2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

8337



Ajustes posológicos durante el tratamiento

General

La toxicidad debida a la administración de Xeloda se puede controlar mediante medicación sintomática y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ejemplo, 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 Xeloda sobre la necesidad de interrumpirlo inmediatamente en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Xeloda no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas según el grado de toxicidad.

Tabla 7. Esquema de reducción de dosis de Xeloda (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo).

Grados de Toxicidad *	Cambios de dosis durante 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 Grados 0-1	100%
- 2ª Aparición		75%
- 3ª Aparición		50%
- 4ª Aparición	Interrumpir el tratamiento en forma permanente	No corresponde
• Grado 3		
- 1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a Grados 0-1	75%
- 2ª Aparición		50%
- 3ª Aparición	Interrumpir el tratamiento en forma permanente	No corresponde
• Grado 4		
- 1ª Aparición	Interrumpir de forma permanente o Interrumpir hasta que remita a Grados 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar	50%
- 2ª Aparición	Interrumpir en forma permanente	No corresponde

* Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTG) (versión 1), o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del Instituto Nacional Estadounidense del Cáncer, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, véase Precauciones y advertencias.

Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ y/o recuento de trombocitos $< 100 \times 10^9/l$ no deberán ser tratados con Xeloda. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1,0 \times 10^9/l$ o que el recuento de plaquetas desciende por debajo de $75 \times 10^9/l$, se debe interrumpir el tratamiento con Xeloda.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza Xeloda en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza Xeloda en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo con la Tabla 7 para Xeloda y conforme con las instrucciones del Prospecto Información para Profesionales del/de los otro/s fármaco/s.

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasarlo, ya sea debido a Xeloda o a otro/s medicamento/s, entonces la administración de todo se postergará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los fármacos.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con Xeloda, se debe continuar el tratamiento con Xeloda y ajustar la dosis del otro medicamento de acuerdo con lo indicado en el Prospecto Información para Profesionales.

Si el tratamiento con el/los otro/s medicamento/s debe ser interrumpido en forma permanente, se podrá reanudar con Xeloda cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con Xeloda.

Esta advertencia se aplica para todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando Xeloda se emplea continuamente en combinación con otros medicamentos

Estas modificaciones de las dosis por toxicidad cuando se emplea Xeloda en forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo con lo indicado en la Tabla 7 para Xeloda y según lo expresado en el Prospecto Información para Profesionales del/los otro/s fármaco/s.

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para recomendar un ajuste de dosis. Tampoco existe información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

Pacientes con insuficiencia renal

Xeloda está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [*Cockcroft y Gault*]). La incidencia de las reacciones adversas de Grados 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance 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 aquellos con insuficiencia renal basal moderada, no es necesaria una disminución de la dosis inicial de 1.000 mg/m². En aquellos con insuficiencia renal basal leve (clearance 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 Grados 2, 3 o 4 durante el mismo; en la Tabla 7 se especifica el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento, el clearance de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir la administración de Xeloda. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para la terapia combinada (*véase también Pacientes de edad avanzada*).

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

- En monoterapia: durante el tratamiento con Xeloda en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de Grados 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes \geq de 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.
- En combinación con otros medicamentos: cuando Xeloda se utilizó en combinación con otros medicamentos, los pacientes de edad avanzada (\geq 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con los más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes \geq 60 años.
- En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 ó 4 y de reacciones adversas graves relacionadas ambas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). Para aquellos de 60 años o mayores de esa edad se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de Xeloda al 75% (950 mg/m² dos veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes \geq 60 años tratados con una dosis inicial reducida de Xeloda en combinación con docetaxel, la dosis de Xeloda podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m² dos veces por día.

8337



Formas de administración

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

Contraindicaciones

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad conocida a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.
- En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) (véase Precauciones y advertencias).
- 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 (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (véase Interacciones).
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese fármaco.

Precauciones y advertencias

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren interrupción permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Diarrea

Xeloda puede inducir la aparición de diarrea, esta circunstancia se ha observado en el 50% de los pacientes. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles líquidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (por ejemplo, loperamida). La NCIC/CTC define la diarrea de Grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de Grado 3 como un incremento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de Grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (véase Posología y formas de administración).

3337



Deshidratación

La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando se administra Xeloda 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 Xeloda y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará la terapia hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas implicadas. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (*véase Posología y formas de administración*).

Síndrome mano-pie

El síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia) de Grado 1, se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

El síndrome mano-pie de Grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente.

El síndrome mano-pie de Grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de Grados 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de Xeloda hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a Grado 1. Después del síndrome mano-pie de Grado 3, las dosis posteriores de Xeloda deben disminuirse. Cuando Xeloda 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 advertierte que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con Xeloda existe cierta evidencia de que el dexpanthenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluidos los casos muy raros de prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en quienes tenían antecedentes de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con Xeloda se han descrito arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (*véase Reacciones adversas*).



Hipocalcemia e hipercalcemia

Se ha observado hipocalcemia e hipercalcemia durante el tratamiento con Xeloda. Se debe tener precaución en pacientes con estos trastornos preexistentes (*véase Reacciones adversas*).

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, metástasis cerebrales o neuropatía (*véase Reacciones adversas*).

Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos

Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o con alteración de los electrolitos, ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento con Xeloda.

Anticoagulación con derivados de cumarina

En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el ABC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P-450 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con Xeloda 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 (*véase Interacciones*).

Pacientes con insuficiencia hepática

En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de Xeloda en casos de disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de Xeloda si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $>3,0$ x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $>2,5$ x ULN. El tratamiento con Xeloda en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0$ x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5$ x ULN. Para el tratamiento combinado de Xeloda más docetaxel, véase también *Posología y formas de administración*.

Pacientes con insuficiencia renal

La incidencia de reacciones adversas de Grados 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal (*véanse Posología y formas de administración; y Contraindicaciones*).

8637



Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD)

Raramente, se ha asociado con el 5-FU una toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad del DPD (por ejemplo, estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad). No se puede excluir, ya que existe una relación entre los niveles bajos de DPD y el aumento de efectos tóxicos y potencialmente graves del 5-FU.

Los pacientes con probada deficiencia de DPD no deben ser tratados con Xeloda (véase Contraindicaciones). Aquellos con deficiencia no probada de DPD y tratados con capecitabina, pueden sufrir toxicidades potencialmente mortales, como una sobredosis aguda (véase Sobredosificación). En caso de una toxicidad aguda de Grados 2 – 4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente hasta que se resuelva la toxicidad. Una suspensión permanente se debe considerar basado en la evaluación clínica, del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado.

Complicaciones oftalmológicas

Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar complicaciones oftalmológicas, tales como queratitis y trastornos de la córnea, sobre todo si tienen antecedentes de alteraciones oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los problemas oculares cuando clínicamente se considere apropiado.

Reacciones cutáneas

Xeloda puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (véase Reacciones adversas). Xeloda debe discontinuarse permanentemente en pacientes que sufran una reacción cutánea grave posiblemente atribuible al tratamiento con capecitabina.

Intolerancia a la lactosa

Como este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (Lapp lactasa) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar Xeloda.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Xeloda puede causar mareos, fatiga y náuseas. Estos efectos pueden tener una leve o moderada influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
AGUERRADA



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 queda embarazada durante la administración de Xeloda, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Durante el tratamiento se debe utilizar un método eficaz de anticoncepción.

Embarazo

No existen estudios sobre Xeloda en mujeres embarazadas; sin embargo, cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a estas pacientes. La administración de Xeloda 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. Xeloda está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el impacto de Xeloda en la fertilidad. En los estudios pivotaes de Xeloda se incluyeron mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método confiable de control de la natalidad para evitar el embarazo durante el estudio y durante un período razonable después de finalizar éste.

En ensayos en animales se han observado efectos en la fertilidad (véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad).

Interacciones

Los estudios de interacciones sólo se han llevado a cabo en adultos.

Interacción con otros medicamentos

Sustratos del citocromo P-450 2C9

Además de la warfarina, no hay interacciones entre medicamentos en los estudios formales que se han llevado a cabo entre capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra Xeloda y el sustrato 2C9 (por ejemplo, la fenitoina), (véase también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina a continuación y en Precauciones y advertencias).

Anticoagulantes derivados de cumarina

Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con Xeloda concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses después de iniciar la terapia con Xeloda y, en unos pocos casos, dentro del primer mes luego de finalizarlo. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con Xeloda aumentó el ABC 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 simultáneamente con Xeloda deben monitorizarse en 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 ésta con Xeloda. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína en forma simultánea con Xeloda para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

Ácido folínico / Ácido fólico

Un estudio de combinación con Xeloda y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de Xeloda y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de Xeloda y puede aumentar su toxicidad: la dosis máxima tolerada (DMT) de Xeloda 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 por día por vía oral). Puede ser significativo un incremento de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

Sorivudina y análogos

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

Antiácidos

Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Se observó un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no se registró 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 de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con Xeloda.

Interferón alfa

Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de Xeloda fue de 2.000 mg/m² por día, mientras que fue de 3.000 mg/m² por día cuando se empleó Xeloda sola.

Radioterapia

La dosis máxima tolerada (DMT) de Xeloda en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2.000 mg/m² por día, independientemente de que se siga un esquema continuo 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 con éste y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

Bevacizumab

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

Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les indicó a los pacientes tomar Xeloda 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 Xeloda con los mismos, ya que de esta manera disminuye el índice de absorción de capecitabina (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).



Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Xeloda se basa en los datos de más de 3.000 pacientes tratados con Xeloda en monoterapia o con Xeloda en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de Xeloda en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante. En *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*, se detallan los principales ensayos realizados, incluyendo el diseño de los mismos y los principales resultados de eficacia.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAMs) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por el Investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de Xeloda se enumeran en la Tabla 8 para Xeloda administrado en monoterapia y en la Tabla 9 para Xeloda en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Xeloda en monoterapia

En la Tabla 8 se incluyen las reacciones adversas asociadas con el uso de Xeloda en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.900 pacientes (estudios M66001, SO14695, y SO14796). Las reacciones adversas se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

0337



Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Xeloda en monoterapia.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>		
	Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (Grados 3-4) o considerado de relevancia médica</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Infección por herpes Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis Infección del tracto urinario Celulitis Amigdalitis Faringitis Candidiasis oral Gripe Gastroenteritis Infección fúngica Infección Absceso dental
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluso quistes y pólipos)</i>	-	-	Lipoma
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	-	Neutropenia Anemia	Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica Aumento del índice normalizado internacional (INR)/Tiempo prolongado de protrombina
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	-	Hipersensibilidad

Handwritten mark

Handwritten mark

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Xeloda en monoterapia. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>		
	Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (Grados 3-4) o considerado de relevancia médica</i>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Deshidratación Disminución del peso	Diabetes Hipopotasemia Alteración del apetito Malnutrición Hipertrigliceridemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Insomnio Depresión	Estado de confusión Ataque de pánico Humor deprimido Disminución de la libido
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Cefalea Letargia Vértigo Parestesia Disgeusia	Afasia Alteración de la memoria Ataxia Síncope Trastornos del equilibrio Trastornos sensoriales Neuropatía periférica
<i>Trastornos oculares</i>	-	Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Iritación ocular	Agudeza visual disminuida Diplopía
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	-	Vértigo Dolor de oídos

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Xeloda en monoterapia. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>		
	Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (Grados 3-4) o considerado de relevancia médica</i>
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	-	Angina inestable Angina de pecho Isquemia miocárdica Fibrilación atrial Arritmia Taquicardia Taquicardia sinusal Palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda Hipertensión Petequias Hipotensión Rubor con sensación de calor Sensación de frío periférico
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	-	Disnea Epistaxis Tos Rinorrea	Embolia pulmonar Neumotórax Hemoptisis Asma Disnea de esfuerzo

337

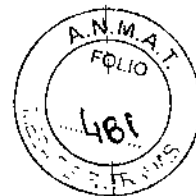


Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Xeloda en monoterapia. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>		
	Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (Grados 3-4) o considerado de relevancia médica</i>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Vómitos Náuseas Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal Estreñimiento Dolor abdominal superior Dispepsia Flatulencia <u>Sequedad bucal</u>	Obstrucción intestinal Ascitis Enteritis Gastritis Disfagia Dolor abdominal inferior Esofagitis Malestar abdominal Reflujo gastroesofágico Colitis Sangre en las heces
<i>Trastornos hepato biliares</i>	-	Hiperbilirrubinemia/ Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Rash Alopecia Eritema <u>Sequedad de la piel</u> Prurito Hiperpigmentación cutánea Rash macular Descamación cutánea Dermatitis Trastornos de la pigmentación Trastornos ungueales	<u>Ampollas</u> Úlceras cutáneas Rash Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema palmar Hinchazón del rostro Púrpura <u>Síndrome de hipersensibilización a la radiación</u>

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Xeloda en monoterapia. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>		
	Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (Grados 3-4) o considerado de relevancia médica</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia	Hinchazón de las articulaciones Dolor óseo 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

Xeloda en terapia de combinación

La Tabla 9 recoge aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de Xeloda en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las reacciones adversas se han incorporado en el grupo de frecuencia apropiado (muy frecuentes o frecuentes) en función de la alta incidencia registrada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia (*véase Tabla 8*). Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de Xeloda concuerdan con las reacciones adversas informadas con Xeloda en monoterapia o con Xeloda en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en las publicaciones y/o en los Prospectos Información para Profesionales respectivos).

Algunas de las reacciones adversas se han observado frecuentemente con el medicamento de combinación (por ejemplo, neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino), o con bevacizumab (por ejemplo, hipertensión); sin embargo, no se debe excluir un agravamiento con la terapia de Xeloda.

Tabla 9. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>	
	Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Frecuentes <i>Todos los Grados</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zóster Infección del tracto urinario Candidiasis oral Infección del tracto respiratorio superior Rinitis Gripe + Infección Herpes oral
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	+Neutropenia +Leucopenia +Anemia +Fiebre neutropénica Trombocitopenia	Depresión de médula ósea +Neutropenia febril

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.136.788

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9 3 3 7



Tabla 9. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>	
	Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Frecuentes <i>Todos los Grados</i>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	Hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito	Hipopotasemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hiperglicemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Trastornos del sueño Ansiedad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Parestesia y disestesia Neuropatía periférica Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia Cefalea	Neurotoxicidad Temblor Neuralgia Reacción de hipersensibilidad Hipoestesia
<i>Trastornos oculares</i>	Aumento de lagrimeo	Trastornos visuales Sequedad de ojos Dolor ocular Alteración visual Visión borrosa
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	Zumbido en los oídos Hipoacusia
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	Fibrilación atrial Isquemia cardíaca/infarto

N

8337



Tabla 9. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>	
	Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Frecuentes <i>Todos los Grados</i>
<i>Trastornos vasculares</i>	Edema de las extremidades inferiores Hipertensión +Embolismo y trombosis	Rubor Hipotensión Crisis hipertensiva <u>Sofocos</u> Flebitis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Dolor en la garganta Disestesia faríngea	Hipo Dolor faringolaríngeo Disfonía
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal Ulceración bucal 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
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Función hepática alterada
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Alopecia Alteración ungueal	Hiperhidrosis Rash eritematoso Urticaria Sudores nocturnos

R

8337



Tabla 9. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>	
	Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Frecuentes <i>Todos los Grados</i>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia Artralgia Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula Espasmos musculares Trismo Debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Hematuria Proteinuria Disminución del clearance de creatinina renal Disuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Pirexia Debilidad +Letargia Intolerancia a temperatura	Inflamación de las mucosas Dolor en las extremidades Dolor Escalofríos Dolor torácico Síntomatología gripal +Fiebre Reacciones relacionadas con la infusión Reacción en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la infusión Dolor en el lugar de la inyección
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	-	Contusión

+ Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción adversa se tuvo en cuenta todos los Grados. Para los términos marcados con "+" el cálculo de la frecuencia se basó en las reacciones adversas de Grados 3-4. Las reacciones adversas se han agregado en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación.

8337



Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante los tratamientos poscomercialización:

Tabla 10. Resumen de las reacciones adversas notificadas con Xeloda durante la poscomercialización.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Frecuencias</u>		
	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</u>	<u>No conocida</u>
<u>Trastornos oculares</u>		<u>Estenosis del conducto lagrimal,</u> <u>trastornos de la córnea,</u> <u>queratitis,</u> <u>queratitis punteada</u>	
<u>Trastornos cardíacos</u>	<u>Fibrilación ventricular,</u> <u>prolongación QT,</u> <u>torsade de pointes,</u> <u>bradicardia,</u> <u>vasospasmo</u>		
<u>Trastornos hepatobiliares</u>		<u>Insuficiencia hepática,</u> <u>hepatitis colestásica</u>	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		<u>Lupus eritematoso cutáneo,</u> <u>reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (véase Precauciones y advertencias)</u>	
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	<u>Insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación (incluyendo desenlace fatal)</u>		
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>			<u>Leucoencefalopatía tóxica</u>

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie (véase Precauciones y advertencias)

Para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m² administrada dos veces por día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los Grados fue del 53% al 60% y en un grupo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1.000 mg/m² administrada dos veces por día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los Grados del 22% al 30%.

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

Diarrea (véase Precauciones y advertencias)

Xeloda puede inducir la aparición de diarrea, que se ha observado en más del 50% de los pacientes.

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

Cardiotoxicidad (véase Precauciones y advertencias)

Además de las reacciones adversas descritas en las Tablas 8 y 9, y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos Fase III y 5 Fase II, en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron con el uso de Xeloda en monoterapia las siguientes reacciones adversas con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía

Además de las reacciones adversas descritas en las Tablas 8 y 9, y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descritos anteriormente, se asoció al uso de Xeloda en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (véase Posología y formas de administración)

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

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

Sexo

Los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de generar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

8337



Pacientes con insuficiencia renal (véanse Posología y formas de administración; Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas).

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con Xeloda en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas Grados 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en aquellos sin insuficiencia renal n = 268, versus 41% en leves n = 257 y 54% en moderados n = 59, respectivamente) (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en aquellos sin insuficiencia renal o insuficiencia leve, así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Xeloda al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648, 4658-7777.

R

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.386.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

43



Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Comprimidos recubiertos con 150 mg	envase con 60
Comprimidos recubiertos con 500 mg	envase con 120

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.187.

Elaborado para: F. Hoffmann La Roche S.A.
Basilea, Suiza

Por: F. Hoffmann La Roche Inc.
Nutley, NJ, EE.UU.

Importado por: Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas,
Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Julio 2014.

RI + EMA + ANMAT C004/13 y rcp + CDS:9.0C + CDS:10.0C + CDS: 11.0C.

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

44