



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-08786782-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2023-08786782-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CAPECTAN / CAPECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CAPECITABINA 500 mg; aprobada por Certificado N° 55.013.

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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada CAPECTAN / CAPECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CAPECITABINA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-17717393-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-17717473-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.013, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2023-08786782-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.03.07 15:52:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.07 15:52:30 -03:00



PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Industria Argentina

CAPECTAN

CAPECITABINA 500 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

CAPECITABINA 500 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 35 mg, Povidona 25 mg, Opadry II HP 20,1 mg, Estearato de magnesio 13 mg, Óxido de hierro rojo 6,3 mcg, Óxido de hierro amarillo 5 mcg, Celulosa microcristalina c.s.p. 690,1 mg

Acción terapéutica

Citostático – antimetabolito. Código ATC: L01BC06

Indicaciones

CAPECTAN está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).

CAPECTAN está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

CAPECTAN está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

CAPECTAN en combinación con docetaxel 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.

CAPECTAN 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.

Acción farmacológica

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

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

CAPECITABINA activa en diversas líneas celulares tumorales tal como lo demuestran los estudios clínicos de fase III en terapia adyuvante con CAPECITABINA en cáncer de colon, como monoterapia en cáncer colorrectal metastásico, en terapia combinada con docetaxel en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, CAPECITABINA como monoterapia después del fracaso con taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no está indicado.

Farmacocinética

La farmacocinética de CAPECITABINA se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m²/día. Los parámetros de CAPECITABINA, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El 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: Tras la administración oral, la CAPECITABINA atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente 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 ABC₀₋₈ en µg.h/ml fueron 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

Unión a proteínas: 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.

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

Posteriormente, el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂), el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL), la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de CAPECITABINA (*véanse Contraindicaciones, Advertencias y*

Precauciones).

Eliminación: La vida media de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de CAPECITABINA, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 y 3,23 respectivamente. Los metabolitos de la CAPECITABINA se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de CAPECITABINA se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia en combinación: Los estudios de Fase I para evaluar el efecto de CAPECITABINA sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostraron que CAPECITABINA no afecta la farmacocinética de estos fármacos ($C_{máx}$ 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 CAPECITABINA de 505 pacientes con cáncer colorrectal con dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, 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 pacientes 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

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos en la población, que incluyeron pacientes

con un amplio rango de edades (27 a 86 años) y 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 aumentó con la edad (20% de incremento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Esta intensificación 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_{máx} 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_{máx} 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'-DFCR, 5'-DFUR 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 el sistema 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

CAPECTAN 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 CAPECTAN de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se analiza en Tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología recomendada

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de CAPECTAN 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 CAPECTAN es 800 – 1.000 mg/m² administrados dos veces por día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días, ó 625 mg/m² dos veces por día cuando se administra en forma continuada.

En la asociación con irinotecán, la dosis inicial recomendada de CAPECTAN es 800 mg/m² administrados dos veces por día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días y 200 mg/m² de irinotecán en el día 1 de cada una de las tres semanas del ciclo. La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de CAPECTAN.

Para aquellos pacientes que reciban CAPECTAN 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 tratados con CAPECTAN 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 CAPECITABINA 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 CAPECITABINA más docetaxel.

Cálculo de la dosis de CAPECITABINA

Tabla 1. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de CAPECITABINA de 1.250 mg/m².

	Nivel de dosis 1.250 mg/m ² (dos veces por día)				
	Dosis completa 1.250 mg/m ²	Número de comprimidos por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
Superficie corporal (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 2. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de CAPECITABINA de 1.000 mg/m².

	Nivel de dosis 1.000 mg/m ² (dos veces por día)				
	Dosis completa 1.000 mg/m ²	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%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
Superficie corporal (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

Ajustes posológicos durante el tratamiento

General

La toxicidad debida a la administración de CAPECTABINA 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 CAPECITABINA sobre la necesidad de interrumpirlo inmediatamente en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de CAPECITABINA no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas según el grado de toxicidad.

Tabla 3. Esquema de reducción de dosis de CAPECITABINA (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 CAPECTAN. 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 CAPECTAN.

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

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza CAPECTAN en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo con la Tabla 3 para CAPECITABINA 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 CAPECTAN 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 CAPECTAN, se debe continuar el tratamiento con CAPECTAN 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 reanudarlo con CAPECTAN cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con CAPECTAN.

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

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

Estas modificaciones de las dosis por toxicidad cuando se emplea CAPECTAN en forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo con lo indicado en la Tabla 3 para CAPECITABINA 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

CAPECITABINA 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 aquéllos con insuficiencia renal basal moderada, no es necesaria una disminución de la dosis inicial de 1.000 mg/m². En aquéllos 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 3 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 CAPECTAN. 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 CAPECITABINA 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 CAPECITABINA 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 CAPECITABINA 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. Para aquellos de 60 años o mayores de esa edad se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de CAPECITABINA 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 CAPECITABINA en combinación con docetaxel, la dosis de CAPECITABINA podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m² dos veces por día.

Formas de administración

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

Los comprimidos de Capectan no se deben triturar ni dividir.

Contraindicaciones

Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.

Hipersensibilidad conocida a CAPECITABINA, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes indicados en la composición del medicamento.

Durante el embarazo y la lactancia.

No debe administrarse a pacientes con déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

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.

Advertencia y precauciones

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

CAPECITABINA 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*).

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 CAPECTAN 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 CAPECTAN 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 CAPECTAN hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a Grado 1. Después del síndrome mano-pie de Grado 3, las dosis posteriores de CAPECTAN deben disminuirse. Cuando CAPECTAN 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 advierte que su empleo podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con CAPECTAN 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 CAPECITABINA 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 CAPECITABINA. 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 CAPECITABINA.

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 P450 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con CAPECTAN 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 CAPECTAN en casos de disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de CAPECTAN si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $>3,0 \times \text{ULN}$ o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $>2,5 \times \text{ULN}$. El tratamiento con CAPECTAN en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. Para el tratamiento combinado de CAPECTAN 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*).

Brivudina

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con capecitabina, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de capecitabina. Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Los pacientes con deficiencia de DPD tienen por tanto un incremento del riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de un incremento de la dosis.

Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con deficiencia completa de DPD tienen un mayor riesgo de reacciones potencialmente mortales o mortales, y no deben recibir tratamiento con Capectan.

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta entre el 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta junto con otras medidas de rutina para la reducción de la dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Test de deficiencia de DPD

Se recomienda realizar pruebas fenotípicas y/o genotípicas antes del inicio de tratamiento con Capectan a pesar de las dudas sobre las metodologías óptimas de pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar las mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar pacientes con deficiencia de DPD.

Las cuatro variantes DPYD c.1905+1G>A [también conocida como DPYD*2^aA], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3, pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un riesgo incrementado de toxicidad grave o potencialmente mortal.

Determinadas mutaciones homocigotas y mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p.e. combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) son conocidas por producir una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del DPYD (incluyendo las variantes c.1905+1G>A, c. 1679T>G, c.2846A>T y c. 1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo heterocigoto c.1905+1G>A en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de alrededor del 1%, 1,1% para las variantes c.2846A>T, 2,6-6,3% para c.1236G>A/HapB3, y del 0,07% al 0,1% para c.1679T>G.

Los datos de la frecuencia de las cuatro variantes de DPYD en poblaciones distintas a la caucásica son limitados. En este momento, las cuatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran virtualmente ausentes en poblaciones de origen africano americano o asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un riesgo incrementado de toxicidad. A pesar de las dudas sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre > 16 ng/ml y < 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre > 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

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 graves

CAPECITABINA puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (*véase Reacciones adversas*). CAPECTAN debe discontinuarse permanentemente en pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

Los comprimidos de Capectan no se deben triturar ni dividir. En caso de exposición bien del paciente o del cuidador a comprimidos de Capectan triturados o divididos pueden aparecer reacciones adversas relacionadas (ver Reacciones adversas).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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 CAPECTAN, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Durante el tratamiento se debe utilizar un método eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de capecitabina.

Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de capecitabina.

Embarazo

No existen estudios sobre CAPECTAN en mujeres embarazadas; sin embargo, cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a estas pacientes. La administración de CAPECITABINA produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. CAPECTAN está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si CAPECTAN 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 CAPECTAN.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el impacto de CAPECITABINA en la fertilidad. En los estudios pivotaes de CAPECITABINA se incluyeron mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Interacción con otros medicamentos

Sustratos del citocromo P450 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 CAPECTAN y el sustrato 2C9 (por ejemplo, la fenitoína), (*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 CAPECITABINA 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 CAPECITABINA 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 CAPECITABINA 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 CAPECTAN 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 CAPECITABINA. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína en forma simultánea con CAPECTAN para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

Ácido folínico / Ácido fólico: Un estudio de combinación con CAPECITABINA y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de CAPECITABINA y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de CAPECITABINA y puede aumentar su toxicidad: la dosis máxima tolerada (DMT) de CAPECTAN 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 (brivudina): 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, CAPECTAN 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 CAPECTAN.

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 CAPECTAN.

Interferón alfa: Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de

CAPECITABINA fue de 2.000 mg/m² por día, mientras que fue de 3.000 mg/m² por día cuando se empleó CAPECITABINA sola.

Radioterapia: La dosis máxima tolerada (DMT) de CAPECITABINA en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la 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 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 CAPECITABINA dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar CAPECTAN con los mismos, ya que de esta manera disminuye el índice de absorción de CAPECITABINA.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de CAPECITABINA se basa en los datos de más de 3.000 pacientes tratados con CAPECITABINA en monoterapia o con CAPECITABINA en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de CAPECITABINA en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

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 CAPECITABINA se enumeran en la Tabla 4 para CAPECITABINA administrado en monoterapia y en la Tabla 5 para CAPECITABINA 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.

CAPECITABINA en monoterapia

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con CAPECITABINA en monoterapia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencias			
	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>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>
Infecciones e infestaciones		Infección por herpes Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis Infección del tracto urinario Celulitis Amigdalitis Faringitis Candidiasis oral Gripe Gastroenteritis Infección fúngica Absceso dental	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluso quistes y pólipos)			Lipoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia Anemia	Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica Aumento del índice normalizado internacional (INR)/Tiempo prolongado de protrombina	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema (rara)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación Disminución del peso	Diabetes Hipopotasemia Alteración del apetito Malnutrición Hipertrigliceridemia	

Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión	Estado de confusión Ataque de pánico Humor deprimido Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Letargia Vértigo Parestesia Disgeusia	Afasia Alteración de la memoria Ataxia Síncope Trastornos del equilibrio Trastornos sensoriales Neuropatía periférica	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Irritación ocular	Agudeza visual disminuida Diplopía	Estenosis del conducto lagrimal (rara) Alteración corneal (rara) Queratitis (rara) Queratitis puntiforme (rara)
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo Dolor de oídos	
Trastornos cardíacos			Angina inestable Angina de pecho Isquemia miocárdica/infarto Fibrilación atrial Arritmia Taquicardia Taquicardia sinusal Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara) Prolongación QT (rara) <i>Torsade de pointes</i> (rara) Bradicardia (rara) Vasospasmo (rara)
Trastornos vasculares		Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda Hipertensión Petequias Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Epistaxis Tos Rinorrea	Embolia pulmonar Neumotórax Hemoptisis Asma Disnea de esfuerzo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal Estreñimiento Dolor abdominal superior Dispepsia Flatulencia Sequedad bucal	Obstrucción intestinal Ascitis Enteritis Gastritis Disfagia Dolor abdominal inferior Esofagitis Malestar abdominal Reflujo gastroesofágico Colitis Sangre en las heces	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia / Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara) Hepatitis colestásica (rara)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Rash Alopecia Eritema Sequedad de la piel Prurito Hiperpigmentación cutánea Rash macular Descamación cutánea Dermatitis Trastornos de la pigmentación Trastornos ungueales	<i>Ampollas</i> <i>Úlceras cutáneas</i> <i>Rash</i> <i>Urticaria</i> <i>Reacción de fotosensibilidad</i> <i>Eritema palmar</i> <i>Hinchazón del rostro</i> <i>Púrpura</i> <i>Síndrome de hipersensibilización a la radiación</i>	Lupus eritematoso cutáneo (rara) Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara) (véase Precauciones y advertencias)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia	Hinchazón de las articulaciones Dolor de huesos Dolor facial Rigidez musculoesquelética Debilidad muscular	

Trastornos renales y urinarios			Hidronefrosis Incontinencia urinaria Hematuria Nicturia Aumento de la creatinina sanguínea	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia	Fiebre Edema periférico Malestar Dolor torácico	Edema Escalofríos Sintomatología gripal Rigidez Aumento de la temperatura corporal	

CAPECITABINA en terapia de combinación

La Tabla 5 recoge aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de CAPECITABINA en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las reacciones adversas se han incorporado en el grupo de frecuencia apropiado (muy frecuentes, frecuentes, raras o muy raras) en función de la alta incidencia registrada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y **que difieren** de las observadas con CAPECITABINA en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con CAPECTAN en monoterapia (véase *Tabla 4*). Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de CAPECITABINA concuerdan con las reacciones adversas informadas con CAPECITABINA en monoterapia o con CAPECITABINA 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 CAPECITABINA.

Tabla 5: Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con CAPECITABINA en combinación **que difieren** de las observadas con CAPECITABINA en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con CAPECITABINA en monoterapia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencias		
	Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Frecuentes <i>Todos los Grados</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>

Infecciones e infestaciones		Herpes zóster Infección del tracto urinario Candidiasis oral Infección del tracto respiratorio superior Rinitis Gripe + Infección Herpes oral	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+ Neutropenia + Leucopenia + Anemia + Fiebre neutropénica Trombocitopenia	Depresión de médula ósea + Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hiperglicemia	
Trastornos psiquiátricos Trastornos del sistema nervioso	Parestesia y disestesia Neuropatía periférica Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia Cefalea	Neurotoxicidad Temblor Neuralgia Reacción de hipersensibilidad Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento de lagrimeo	Trastornos visuales Sequedad de ojos Dolor ocular Alteración visual Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Zumbido en los oídos Hipoacusia	
Trastornos cardíacos		Fibrilación atrial Isquemia cardíaca/infarto	
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia y disestesia Neuropatía periférica Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia Cefalea	Neurotoxicidad Temblor Neuralgia Reacción de hipersensibilidad Hipoestesia	
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores Hipertensión + Embolismo y trombosis	Rubor Hipotensión Crisis hipertensiva Sofocos Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta Disestesia faríngea	Hipo Dolor faringolaríngeo Disfonía	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal Ulceración 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	

Trastornos hepatobiliares		Función hepática alterada	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia Alteración ungueal	Hiperhidrosis Rash eritematoso Urticaria Sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula Espasmos musculares Trismo Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Proteinuria Disminución del clearance de creatinina renal Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fiebre Debilidad + Letargia Intolerancia a temperatura	Inflamación de las mucosas Dolor en las extremidades Dolor Escalofríos Dolor torácico Sintomatología gripal + Fiebre Reacciones relacionadas con la infusión Reacción en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la infusión Dolor en el lugar de la inyección	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

+ Para el cálculo de la frecuencia de cada 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.

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie

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

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

Diarrea

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

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

Cardiotoxicidad

Además de las RAMs descritas en las tablas 4 y 5, y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase III y 5 ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes RAMs con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía

Además de las RAMs descritas en las tablas 4 y 5, y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

Exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos:

En el caso de exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos, han sido reportadas las siguientes reacciones adversas: irritación ocular, inflamación ocular, rash cutáneo, cefalea, parestesia, diarrea, náusea, irritación gástrica y vómitos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥ 60 años tratados con capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con pacientes

menores de 60 años. Los pacientes con ≥ 60 años tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes <60 años.

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

Sexo

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

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n=268, versus 41% en leves n=257 y 54% en moderados n=59, respectivamente) (ver sección 5.2). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

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 eventos adversos asociados con el uso de CAPECTAN a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA, TE: 03327 452629 Int. 104-109

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 Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30° C.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Presentación

Envases con: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, (500 y 1000) UHE, comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.013

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Provincia de Buenos Aires

TE 03327 452629 Int. 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-08786782 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.16 08:34:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.16 08:34:38 -03:00



PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

CAPECTAN

CAPECITABINA 500 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de Administración: oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunquetengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

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

1.-Qué es Capectan y para que se utiliza

Capectan pertenece al grupo de fármacos conocido como “medicamentos citostáticos”, que detienen el crecimiento de células cancerosas. Capectan

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

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

2.-Qué necesita saber antes de tomar Capectan

No tome Capectan si:

- es alérgico (hipersensible) a capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento informados en su composición. Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento.
- anteriormente ha experimentado reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como el fluorouracilo),
- está embarazada o en periodo 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,
- sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)(deficiencia completa de DPD),
- está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Capectan si:

- Sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- tiene un familiar que tiene deficiencia parcial o completa de la enzima

dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD),

-Sufre trastornos hepáticos o renales.

-Padece o ha padecido problemas cardíacos, por ejemplo, un latido irregular del corazón o dolores en el pecho y espalda provocados 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.

-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 DPD: la deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que este en tratamiento con ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma capecitabina, tendrá un mayor riesgo de padecer efectos adversos graves (indicados en la sección 4, Posibles efectos adversos). Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tiene ninguna actividad de la enzima, no debe tomar capecitabina. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial), es posible que el médico le prescriba una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, todavía podrían producirse efectos adversos graves y potencialmente mortales.

Niños y adolescentes

Capectan no está indicado en niños y adolescentes. No administre este medicamento a niños y adolescentes.

Toma de Capectan con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es muy importante, ya que si toma más de un medicamento a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos.

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

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

También tiene que ser muy cuidadoso si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos para la gota (alopurinol),
- medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (cumarina, warfarina),
- medicamentos para las convulsiones o temblores (fenitoina),
- interferón alfa
- radioterapia y ciertos medicamentos usados para el tratamiento del cáncer (ácido fólico, oxaliplatino, bevacizumab, cisplatino, irinotecán).
- medicamentos utilizados para tratar la deficiencia de ácido fólico.

Toma de Capectan con alimentos y bebidas

Debe tomar Capectan 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 Capectan si está embarazada o cree que puede estarlo. Si está recibiendo Capectan, no debe amamantar a su hijo. Consulte con su médico antes de recibir un medicamento.

No debe dar de mamar al bebé si está tomando este medicamento y hasta dos semanas después de la última dosis.

Si es usted una mujer que podría quedarse embarazada debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con este medicamento y hasta seis meses después de la última dosis.

Si es usted un paciente varón y su pareja femenina podría quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con este medicamento y hasta tres meses después de la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

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

3.-Cómo tomar Capectan

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

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

Cómo tomarlo

Los comprimidos de Capectan 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 Capectan 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:

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 Capectan 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 Capectan 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 prescripto 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.

Los comprimidos de capecitabina por lo general se administran durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ningún comprimido). Este periodo de 21 días es un ciclo de tratamiento.

En combinación con otros agentes la dosis habitual en adultos puede ser de

menos de 1.250 mg/m² de superficie corporal, y puede ser necesario que tome los comprimidos durante un periodo de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin periodo de descanso).

Si toma más Capectan que debe

Si ha tomado una dosis de Capectan 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 Capectan 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.

“Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

Si olvidó tomar Capectan

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

Si interrumpe el tratamiento con Capectan

La finalización del tratamiento con Capectan no produce efectos adversos.

En caso de que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (conteniendo p. ej. acenocumarol), la finalización del tratamiento con este medicamento puede requerir que su médico ajuste las dosis del anticoagulante.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.-Posibles efectos adversos

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

DEJE de tomar este medicamento inmediatamente y póngase en contacto con su médico si aparecen algunos de estos síntomas:

Diarrea: si tiene un incremento de 4 o más deposiciones con respecto a sus deposiciones normales de cada día o tiene diarrea nocturna.

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 las 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 u otros organismos.

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

Síndrome de Steven-Johnson: si tiene erupciones rojas o moradas dolorosas que se propagan y ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (p.ej. boca y labios), en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p.ej. bronquitis) y/o fiebre.

Angioedema: busque atención médica de inmediato si nota alguno de los siguientes síntomas: es posible que necesite tratamiento médico urgente: hinchazón principalmente de la cara, los labios, la lengua o la garganta que dificulta tragar o respirar, picor y erupciones. Podría ser un signo de angioedema.

Si se detectan de forma temprana, estos efectos adversos suelen mejorar a los 2 o 3 días después de interrumpir el tratamiento. No obstante, si estos efectos adversos continúan, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Su

médico puede indicarle que reinicie el tratamiento con una dosis más baja.

Si se presenta estomatitis grave (llagas en la boca y/o la garganta), inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia (aumento del riesgo de infecciones) o neurotoxicidad durante el primer ciclo de tratamiento, es posible que exista una deficiencia de DPD (ver sección 2: Advertencias y precauciones).

La reacción cutánea en las manos y pies puede conducir a la pérdida de la huella dactilar, lo cual puede afectar a su identificación mediante el análisis de la huella dactilar.

Además de lo anterior, cuando capecitabina se usa sólo, los efectos adversos más comunes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas son:

- dolor abdominal,
- reacción cutánea, piel seca o 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 un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con capecitabina. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que el efecto adverso continúe o llegue a ser grave.

Otros efectos adversos son:

Efectos adversos **frecuentes** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:

- disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (observado en los análisis)
- deshidratación, pérdida de peso,
- falta de sueño (insomnio), depresión,

- dolor de cabeza, somnolencia, mareo, sensación anómala 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, moqueo nasal,
- herpes labial u otras infecciones por otros herpes,
- infecciones de los pulmones u vías respiratorias (p. ej. neumonía o bronquitis),
- hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen indigestión, gases (aumento de las flatulencias), sequedad de boca,
- sarpullidos en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón (prurito), cambio de color de la piel, pérdida de piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas,
- dolor en las articulaciones o en las extremidades, pecho o espalda,
- fiebre, hinchazón en las extremidades, sensación de malestar
- problemas con la función del hígado (visto en los análisis de sangre) y aumento de bilirrubina en sangre (excretada por el hígado).

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyen:

- infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel, infecciones en la nariz y garganta, infecciones por hongos (incluyendo los de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales.
- inflamación de la piel (lipomas),
- disminución de las células sanguíneas incluidas las plaquetas, dilución en sangre (visto en 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,

trastornos del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y -
problemas de sensibilidad

- visión borrosa o doble,
- vértigo, dolor de oídos.
- latidos irregulares del corazón y palpitaciones (arritmias), dolor en el pecho y ataque al corazón (infarto),
- formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, tensión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías, 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 comida del estómago), --
- sangre en las heces,
- ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos)
- úlceras cutáneas y ampollas, reacción de la piel con la luz solar, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara
- hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor óseo, debilidad o rigidez muscular,
- acumulación de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de micción durante la noche, incontinencia, sangre en orina, mayor creatinina en sangre (signo de disfunción renal)
- sangrado inusual de la vagina
- hinchazón (edema), escalofríos y rigidez.

Efectos adversos **raros** (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

incluyen:

- estrechamiento u obstrucción del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal),
- fallo hepático,
- inflamación que da lugar a disfunción u obstrucción de 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 causa dolor ocular y posibles problemas de visión,
- inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas debido a una enfermedad del sistema inmunológico.
- angioedema (hinchazón principalmente de la cara, los labios, la lengua o la garganta, picor y erupciones)

Efectos adversos **muy raros** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas), son:

reacciones graves en la piel tales como erupciones en la piel, úlceras y ampollas que puedan implicar úlceras en la boca, nariz, genitales, manos, pies y ojos (ojos rojos e hinchados).

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

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

- disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre,
- dolor neuropático,
- pitido o zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición,
- inflamación de las venas,
- hipo, cambio en la voz,
- dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor de 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 (causadas por los

medicamentos en inyección al mismo tiempo)

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 eventos adversos asociados con el uso de Capectan a la Dirección Técnica de Microsules Argentina, TE 03327 452629 Int. 104-109.

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 0800-333-1234”

5.-Conservación de Capectan

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30° C, en su envase original. Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

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

6.-Contenido del envase e información adicional

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina 500 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 35 mg, Povidona 25 mg, Opadry II HP 20,1 mg, Estearato de magnesio 13 mg, Óxido de hierro rojo 6,3 mcg, Óxido de hierro amarillo 5 mcg, Celulosa microcristalina c.s.p. 690,1 mg

Presentación

Envases con: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, (500 y 1000) UHE, comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.013

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Provincia de Buenos Aires

TE 03327 452629 – Int. 104-109

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-08786782 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.16 08:34:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.16 08:34:49 -03:00