



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-82996944-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el N° EX-2021-82996944-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CAPECITABINA LAFEDAR / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 500 mg; aprobado por Certificado N° 55.331.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LAFEDAR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CAPECITABINA LAFEDAR / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS, CAPECITABINA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-84118409-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-84118625-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.331 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de 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.

N° EX-2021-82996944-APN-DGA#ANMAT

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2022.09.21 13:41:35 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.09.21 13:41:45 -03:00

**CAPECITABINA LAFEDAR**

**CAPECITABINA**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACIÓN ANTES DE TOMAR EL  
MEDICAMENTO.**

**CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZÁS NECESITE VOLVER A LEERLO.**

**SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE  
PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MÉDICO O UN FARMACÉUTICO.**

**NO USE ESTE MEDICAMENTO SI NO SE LO RECETO UN MÉDICO.**

**TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE  
QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.**

**¿QUÉ CONTIENE CAPECITABINA LAFEDAR?**

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 500 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Povidona; Opadry II HP;  
Estearato de magnesio; Amarillo ocaso; Laca aluminica; Lactosa anhidra c.s.

**¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE USA CAPECITABINA LAFEDAR?**

CAPECITABINA LAFEDAR pertenece al grupo de fármacos conocido como  
citostáticos, que detienen el crecimiento de células cancerosas. CAPECITABINA  
LAFEDAR contiene Capecitabina, y por sí mismo no es un medicamento citostático.  
Sólo tras ser absorbido en el organismo se transforma en un medicamento anti-cáncer  
(más en el tejido tumoral que en el tejido normal).

CAPECITABINA LAFEDAR se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto,  
gástrico, o de mama. Además, CAPECITABINA LAFEDAR se usa para prevenir la  
aparición de nuevo del cáncer de colon tras la eliminación completa del tumor  
mediante una operación quirúrgica.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

CAPECITABINA LAFEDAR se puede utilizar sólo o en combinación con otros medicamentos.

### ¿QUÉ PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR CAPECITABINA LAFEDAR?

- Si es alérgico a Capecitabina o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento.
- Si anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como el fluorouracilo),
- Si está embarazada o en periodo de lactancia,
- Si tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia),
- Si tiene enfermedades graves del hígado o problemas de riñón,
- Si sabe que no tienen ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD),
- Si está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

### ¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Capecitabina

- Si padece enfermedades de hígado o riñón
- Si padece o ha padecido problemas de corazón (por ejemplo, un latido irregular) o dolores en el pecho y espalda provocado por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre en el corazón.
- Si padece enfermedades del cerebro (por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro o daño en los nervios (neuropatía))
- Si tiene desequilibrio del calcio (ver en los análisis de sangre)
- Si padece diabetes
- Si tiene diarrea
- Si está deshidratado o llega a deshidratarse.
- Si tiene desequilibrio de iones en sangre (desequilibrio de electrolitos, ver en análisis)
- Si tiene antecedentes de problemas en los ojos, ya que necesitará una monitorización adicional de los ojos.
- Si tiene una reacción grave en la piel.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

- Si sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Si es familiar de una persona con deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

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. 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**

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

#### **Toma de CAPECITABINA LAFEDAR 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:

- Para la gota (alopurinol),
- Para disminuir la coagulación de la sangre (cumarina, warfarina),
- Para las convulsiones o temblores (fenitoina),
- Interferón alfa

LAFEDAR S.A.  
  
 RICARDO C. EUMAREY  
 Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 LAFEDAR SA

- Radioterapia y ciertos medicamentos usados para el tratamiento del cáncer (ácido folínico, oxaliplatino, bevacizumab, cisplatino, irinotecán).
- Medicamentos utilizados para tratar la deficiencia de ácido fólico.

### **¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO ESTE MEDICAMENTO?**

Debe tomar este medicamento antes de pasados 30 minutos después de haber comido.

### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No deberá tomar este medicamento si se encuentra embarazada o cree que puede estarlo.

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

### **¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?**

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

Suspenda 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.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

Vómito: 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.

Infección: si tiene una temperatura de 38°C o superior

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 interrumpirle 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.

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 picor,
- Cansancio,
- Pérdida de apetito (anorexia).

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, contacte siempre a su médico inmediatamente cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con Capecitabina.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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,

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

- 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)
- úlcera cutánea 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.

**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,

LAFEDAR S.A.  
 RICARDO C. GUIMAREY  
 Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 LAFEDAR SA

-moratones o reacciones en el lugar de la inyección (causadas por los medicamentos en inyección al mismo tiempo)

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).

### **¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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

Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de Capecitabina depende de su superficie corporal. Ésta se calcula midiendo su altura y su peso. La dosis habitual para adultos es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces al día (mañana y noche). A continuación damos dos ejemplos: una persona cuyo peso sea de 64 kg y mida 1,64 m tiene una superficie corporal de 1,7 m<sup>2</sup>, por lo que debe tomar 4 comprimidos de 500 mg y 1 comprimido de 150 mg dos veces al día. Una persona cuyo peso sea de 80 kg y mida 1,80 m tiene una superficie corporal de 2,0 m<sup>2</sup>, por lo que debe tomar 5 comprimidos de 500 mg dos veces al día.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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

Su médico puede indicarle que tome una combinación de comprimidos de 150 mg, 300 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 y tráquelos enteros con agua.**
- 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/m<sup>2</sup> 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 CAPECITABINA LAFEDAR del que debe**

Si toma más Capecitabina del que debe, contacte con su médico lo antes posible antes de tomar la dosis siguiente.

Puede tener los siguientes efectos adversos si toma mucha más Capecitabina de la debiera, sentirse mareado o vomitar, diarrea, inflamación o úlcera intestinal o bucal, dolor o hemorragias en el intestino o estómago o depresión de médula ósea (reducción de ciertos tipos de células sanguíneas).

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica más cercano.

#### **Si olvidó tomar CAPECITABINA LAFEDAR**

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con CAPECITABINA LAFEDAR**

La finalización del tratamiento con Capecitabina no produce efectos adversos.

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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

### **FORMA DE CONSERVACIÓN**

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

### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 120 comprimidos recubiertos.

Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivo.

### **¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?**

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

**UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSP. DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ":**

4962-6666/2247. 0800-444869441.

**CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES:** 4658-7777 / 0800-333-0160

**HOSPITAL A. POSADAS:** (011) 4654-6648/ 4658-7777.

### **¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?**

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO.**

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL, NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO SÓLO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.331

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidencia

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

**Director Técnico:** Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas  
**LAFEDAR S.A.**

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión: ...../...../.....

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-82996944- LAFEDAR - inf pacientes - Certificado N55.331

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.08.12 12:21:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.08.12 12:21:20 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### CAPECITABINA LAFEDAR

#### CAPECITABINA

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

#### FÓRMULA CUANTI Y CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 500 mg.

*Excipientes:* Celulosa microcristalina 77 mg; Croscarmelosa sódica 35 mg; Povidona 25 mg; Opadry II HP 24.8 mg; Estearato de magnesio 10 mg; Amarillo ocase, laca alumínica 200 mcg; Lactosa anhidra c.s.p 850 mg.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático – antimetabolito.

Código ATC: L01BC.

#### INDICACIONES

- Para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).
- Como monoterapia de primera línea del cáncer colorrectal metastático.
- 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.
- 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.

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

##### Propiedades Farmacodinámicas

La Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrada por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver 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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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.

### **Cáncer colorrectal y de colon**

#### Terapia adyuvante con CAPECITABINA LAFEDAR en cáncer de colon

Los datos provenientes de un ensayo clínico Fase III, multicéntrico, randomizado, controlado (estudio XACT; M66001) realizados en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de Capecitabina para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon. En este estudio, se aleatorizaron 1.987 pacientes para ser tratados con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al 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/m<sup>2</sup> de leucovorina por vía IV seguidos de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas).

Capecitabina fue por lo menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad de la población incluida en el protocolo (Índice de riesgo 0,92%, IC 95% de 0,80-1,06).

En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencias libre de enfermedad y supervivencia global de Capecitabina vs 5-FU/LV dieron índices de riesgo de 0,88 (IC 95% de 0,77-1,01; p = 0,068) y de 0,86 (IC 95% de 0,74-1,01; p = 0,060), respectivamente.

La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de Capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se pre-especificaron 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, Capecitabina demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencias libre de progresión

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

(índice de riesgo 0,849 IC 95%: 0,739-0,976,  $p = 0,0212$ ), así como en términos de supervivencia global (índice de riesgo 0,828; IC 95%: 0,705-0,971,  $p = 0,0203$ ). En la actualidad, no existen datos acerca del uso de Capecitabina en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

#### Terapia adyuvante en combinación, en cáncer de colon

Los datos de un ensayo clínico (NO16968) fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado, en pacientes con cáncer de colon estadio III (Estadio C de Dukes) avalan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con capecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 2 horas, administrado el día 1, cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU en bolus y leucovorina. En el análisis primario de SLE en población por intención de tratar, XELOX mostró ser significativamente superior a 5-FU/LV (HR=0,80, IC del 95%=[0,69; 0,93];  $p=0,0045$ ). El valor de SLE a los 3 años fue 71% para XELOX frente a 67% para 5 FU/LV. El análisis del objetivo secundario de SLR avala estos resultados con un HR de 0,78 (IC del 95%=[0,67; 0,92];  $p=0,0024$ ) para XELOX frente a 5-FU/LV. XELOX mostró una tendencia hacia una SG superior con un HR de 0,87 (IC del 95%=[0,72; 1,05];  $p=0,1486$ ), que se traduce en un 13% de reducción del riesgo de muerte. El valor de SG 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 la SG y 57 meses para SLE. En población por intención de tratar, el porcentaje de abandonos debido a acontecimientos adversos fue mayor en el brazo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el brazo de tratamiento con 5FU/LV (9%) en monoterapia.

#### Monoterapia con Capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico

Los datos provenientes de dos ensayos clínicos Fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntrico y aleatorizados (SO14695; SO14796) apoyan el uso de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos estudios, se aleatorizaron 603 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al 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/m<sup>2</sup> de leucovorina IV seguido de un bolo IV de 5-Fu 425 mg/m<sup>2</sup> 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% (Capecitabina)

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Ca. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

versus 16, 7% (régimen Mayo);  $p < 0,0002$ . La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (Capecitabina) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de supervivencia fue de 392 días (Capecitabina) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de Capecitabina 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 en uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico. El ensayo tuvo dos etapas:

Una tapa inicial con 2 brazos donde 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento diferentes, que incluyeron XELOX o FOLFOX-4, y una etapa posterior con un diseño factorial 2 x 2 en la cual 1.401 pacientes fueron aleatorizados 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 (CCRm)

	Tratamiento	Dosis Inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	• Oxaliplatino	• 85 mg/m <sup>2</sup> IV durante 2 hs.	• Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas.
	• Leucovorina	• 200 mg/m <sup>2</sup> IV durante 2 hs.	• Leucovorina los Días 1 y 2, cada 2 semanas
	• 5-Fluorouracilo	• 400 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo, seguido de 600 mg/m <sup>2</sup> 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	• Oxaliplatino	• 130 mg/m <sup>2</sup> IV durante 2 hs.	• Oxaliplatino el día 1, cada 3 semanas

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

XELOX Bevacizumab	+ • Capecitabina	• 1000 mg/m <sup>2</sup> oral dos veces al día	• Capecitabina oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	• Placebo Bevacizumab	o • 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 supervivencia libre de progresión de los brazos que contenían XELOX frente a los brazos que contenían FOLFOX-4 (ver Tabla 2). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver Tabla 2). Se realizó un análisis exploratorio preespecífico comparando XELOX + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab.

En esta comparación por subgrupos de tratamiento, XELOX + bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 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 del análisis tras un año adicional de seguimiento también se han incluido en la Tabla 2. Sin embargo, el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento no confirmó los resultados del análisis general de supervivencia libre de progresión y del análisis de supervivencia 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 análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas de régimen y el momento de la evaluación del tumor influyen en el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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

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

Los datos de un ensayo Fase III (CAIRO) controlado y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina una dosis inicial de 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 tratamiento combinado (n = 410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m<sup>2</sup> en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1).

El tratamiento combinado consistió en tratamiento de primera línea con Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) e irinotecán (250 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic.  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> 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 supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC 95%; 5,1-6,2 meses) con Capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC 95%; 7,0-8,3 meses; P = 0,0002) con XELIRI.

Sin embargo, esto se asoció con una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal y neutropenia durante el tratamiento de primera línea con XELIRI (26% y 11% para XELIRI y primera línea de capecitabina, respectivamente).

XELIRI se ha comparado con el 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) en tres estudios aleatorizados en pacientes con cáncer colorectal metastásico. Los regímenes de XELIRI, incluyen 1000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina dos veces al día durante 14 días en un ciclo de 3 semanas en combinación con 250 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan en el día 1. En el estudio más grande (estudio BICC-C), los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta ya fuera FOLFIRI (n=144), bolo de 5-FU (mIFL) (n = 145) o XELIRI (n = 141) y, además, fueron aleatorizados para recibir tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 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 supervivencia global fue de 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 sufrieron excesiva toxicidad gastrointestinal en comparación con FOLFIRI (diarrea 48% y 14% en XELIRI y FOLFIRI respectivamente).

En el estudio EORTC los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta FOLFIRI (n = 41) o XELIRI (n = 44), con una aleatorización adicional para recibir el tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global fue más pequeña para XELIRI que para FOLFIRI (SLP de 5,9 frente a 9,6 meses y SG de 14,8 frente a 19,9 meses), además se notificaron tasas excesivas de diarrea en los pacientes que recibían el régimen de XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

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

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

Monatgnami et al. utilizaron los resultados de los tres estudios anteriores para ofrecer un análisis global de los estudios aleatorizados comparando las pautas de FOLFIRI y las de XELIRI en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Se asoció una reducción significativa del riesgo de progresión con FOLFIRI (HR 0,76; 95% IC 0,62-0-95;  $p < 0,01$ ), como resultado en parte de la mala tolerancia de los regímenes usados de XELIRI.

Los datos de un estudio clínico aleatorizado (Souglakos et al, 2012) comparando el tratamiento de FOLFIRI + bevacizumab con el tratamiento de XELIRI + bevacizumab, no mostraron diferencias significativas en la SLP o en la SG entre ambos tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI más bevacizumab (brazo A,  $n = 167$ ) o XELIRI más bevacizumab (brazo B,  $n=166$ ).

En el brazo B, el régimen de XELIRI utilizaba capecitabina  $1000 \text{ mg/m}^2$  dos veces al día durante 14 días + irinotecan  $250 \text{ mg/m}^2$  en el día 1. La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 10,0 y 8,9 meses,  $p = 0,64$ , la supervivencia global 25,7 y 27,5 meses,  $p = 0,55$  y la tasa de respuesta 45,5 y 39,8%,  $p = 0,32$  para FOLFIRI – Bev y XELIRI – Bev, respectivamente. Los pacientes tratados con XELIRI + bevacizumab registraron una incidencia significativamente más alta de diarrea, neutropenia febril y síndrome mano-pie, que los pacientes tratados con FOLFIRI + bevacizumab con un incremento significativo en retrasos de tratamiento, reducciones de dosis e interrupciones del tratamiento.

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo fase II (AIO KRK 0604) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a la dosis inicial de  $800 \text{ mg/m}^2$  durante 2 semanas en combinación con irinotecan y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 120 pacientes para recibir el régimen de XELIRI modificado con capecitabina ( $800 \text{ mg/m}^2$  dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecan ( $200 \text{ mg/m}^2$  en perfusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab ( $7,5 \text{ mg/kg}$  en perfusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); 127 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina ( $1.000 \text{ mg/m}^2$  dos veces al día durante dos semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino ( $130 \text{ mg/m}^2$  en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab ( $7,5 \text{ mg/kg}$  en perfusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). Como consecuencia de la duración media de seguimiento de la población en estudio, 26,2 meses, las respuestas al tratamiento fueron las que se muestran en la siguiente tabla:



GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

**Tabla 3:** Resultados principales de eficacia del estudio AIO KRK

	XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)	XELIRI modificado + bevacizumab (ITT: N=120)	Hazard ratio 95% I CP value
<i>Supervivencia libre de progresión a los 6 meses</i>			
ITT	76%	84%	-
95% IC	69 – 84 %	77 – 90 %	
<i>La mediana de supervivencia libre de progresión</i>			
ITT	10.4 meses	12.1 meses	0.93
95% IC	9.0 – 12.0	10.8 – 13.2	0.83—1.07 P= 0.30
<i>La mediana de supervivencia global</i>			
ITT	24.4 meses	25.5 meses	0.90
95% IC	19.3 – 30.7	21.0 – 31.0	0.68 – 1.19 P= 0.45

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

Los datos procedentes de un ensayo clínico Fase III (NO16967) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina 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 recibido tratamiento previo con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento de primera línea, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con XELOX o FOLFOX-4.

Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), ver 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 término de supervivencia libre de progresión (ver Tabla 3). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 3). La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la Tabla 3 también se incluyen datos procedentes de los análisis realizados tras un período de seguimiento adicional de 6 meses.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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

<b>ANÁLISIS PRINCIPAL</b>			
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%)
<b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87;1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83;1,14)
<b>Parámetro: Supervivencia global</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88;1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87;1,23)
<b>SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES</b>			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acondicionamiento (Días)	HR	(IC del 95%)
<b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b>			
PPP	154	166	1,03 (0,87;1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83;1,14)
<b>Parámetro: Supervivencia global</b>			
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

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

Capecitabina en combinación con cisplatino no fue inferior a 5-FU asociado con cisplatino en términos de supervivencia libre de progresión en el análisis por protocolo

**LAFEDAR S.A.**  
**RICARDO C. GUIMAREY**  
 Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 LAFEDAR SA

(índice de riesgo 0,81; IC 95%: 0,63-1,04). La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses (Capecitabina + cisplatino) versus 5 meses (5-FU + cisplatino). El índice de riesgo de la duración de supervivencia (supervivencia global) fue similar al índice de la supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,85; IC 95%: 0,64-1,13), La mediana de la duración de supervivencia fue de 10,5 meses (Capecitabina mas cisplatino) versus 9,3 meses (5-FU + cisplatino).

Los resultados de un estudio de Fase III; multicéntrico, aleatorizado, donde se comparaba Capecitabina con 5-FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (REAL-2). 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/m<sup>2</sup> como bolo en el día 1, cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200mg/m<sup>2</sup> por día administrado como infusión continua a través de una vía central).

-ECX: epirrubicina (500 mg/m<sup>2</sup> como bolo en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y Capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup>, dos veces por día en forma continuada).

-EOF: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> administrados como una infusión de 2 horas el día 1. Cada 3 semanas y 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> por día por infusión continua a través de una vía central).

-EOX: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> administrado como una infusión de 2 horas en el día 1, cada 3 semanas) y Capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día en forma continuada).

Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de la supervivencia global de Capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU (Índice de riesgo 0,86; IC 95%: 0,8-0,99) y del oxaliplatino versus regímenes basados en cisplatino (índice de riesgo 0,92; IC 95%: 0,80-1,1).

La mediana de la supervivencia global fue de 10,9 meses en los regímenes basados en Capecitabina y de 9,6 meses en los regímenes basados en 5-FU.

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

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

### Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: meta-análisis

Un-meta análisis de seis ensayos clínicos (ensayos SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, ML17032) apoya la utilización de Capecitabina en sustitución de 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 Capecitabina y 3.074 pacientes tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 703 días (IC 95%; 671-745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían Capecitabina y de 683 días (IC 95%; 648-715) en los pacientes que fueron tratados con regímenes que contenían 5-FU. El índice de riesgo para la supervivencia global fue de 0,96 (IC 95%:0,90-1,02;  $p = 0,0489$ ) indicando que los regímenes que contienen Capecitabina son superiores a los regímenes que contienen 5-FU.

### Cáncer de mama

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

Los datos provenientes de un estudio clínico Fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de Capecitabina 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. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso y docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resulto mayor en la rama de tratamiento combinado con Capecitabina + docetaxel ( $p = 0,0126$ ).

La mediana de supervivencia fue de 442 días (Capecitabina + docetaxel) versus 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (Capecitabina + 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 Capecitabina + docetaxel ( $p < 0,0001$ ). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (Capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel solo).

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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

Los datos provenientes de dos estudios clínicos Fase II multicéntrico apoyan el empleo de Capecitabina 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 estudios, fueron tratados un total de 236 pacientes con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al 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 supervivencia fue de 384 y 373 días.

#### Todas las indicaciones

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia o en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se demostró que los apcientes tratados con Capecitabina que desarrollaron el síndrome mano-pie: supervivencia media global de 1100 días (IC del 95 %: 1007 - 1200) frente a 691 dias (IC del 95 %: 638 - 754) con un índice de riesgo del 0,61 (IC del 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 Capecitabina en todos los subgrupos de la población pediátrica en el adenocarcinoma de colon y recto, adenocarcinoma gástrico y carcinoma de mama.

#### Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de Capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m<sup>2</sup>/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, debida 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,

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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/m<sup>2</sup> en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> en horas) fue 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 y 3,34. Los valores del ABC<sub>0-8</sub> 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 la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). 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 (FUH<sub>2</sub>), 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 (*ver 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/m<sup>2</sup> 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 con edad avanzada**

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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.

### POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

CAPECITABINA LAFEDAR solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos.

#### Posología recomendada

La dosis recomendada es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> administrados dos veces al día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días, seguidos de un período de descanso de siete días. Los comprimidos de Capecitabina se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. En combinación con docetaxel, la dosis recomendada de Capecitabina es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso, combinada con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la información sobre docetaxel, se administrará premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación Capecitabina más docetaxel.

**Tabla 5:** Cálculo de la dosis de Capecitabina según el área corporal.

Nivel de dosis 1.250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces por día)		N° de comprimidos administrados por las mañanas		N° de comprimidos administrados por las noches	
Área corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
≤ 1,26	1.500	-	3	-	3
1,27-1,38	1.650	1	3	1	3
1,39-1,52	1.800	2	3	2	3
1,53-1,66	2.000	-	4	-	4
1,67-1,78	2.150	1	4	1	4
1,79-1,92	2.300	2	4	2	4
1,93-2,06	2.500	-	5	-	5
2,07-2,18	2.650	1	5	1	5
≥ 2,19	2.800	2	5	2	5

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

**Tabla 6:** Cálculo de la dosis de Capecitabina reducida al 75% de la dosis estándar inicial.

Nivel de dosis 950 mg/m <sup>2</sup> (dos veces por día)		N° de comprimidos administrados por las mañanas		N° de comprimidos administrados por las noches	
Área corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
≤ 1,26	1.150	1	2	1	2
1,27-1,38	1.300	2	2	2	2
1,39-1,52	1.450	3	2	3	2
1,53-1,66	1.500	-	3	-	3
1,67-1,78	1.650	1	3	1	3
1,79-1,92	1.800	2	3	2	3
1,93-2,06	1.950	3	3	3	3
2,07-2,18	2.000	-	4	-	4
≥ 2,19	2.150	1	4	1	4

**Tabla 7:** Cálculo de la dosis de Capecitabina reducida al 50% de la dosis estándar inicial.

Nivel de dosis 625 mg/m <sup>2</sup> (dos veces por día)		N° de comprimidos administrados por las mañanas		N° de comprimidos administrados por las noches	
Area corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
≤ 1,38	800	2	1	2	1
1,39-1,52	950	3	1	3	1
1,53-1,66	1.000	-	2	-	2
1,67-1,78	1.000	-	2	-	2
1,79-1,92	1.150	1	2	1	2
1,93-2,06	1.300	3	3	3	3
2,07-2,18	1.300	2	2	2	2
≥ 2,19	1.450	3	2	3	2

### Ajustes posológicos durante el tratamiento

La toxicidad debida a la administración de Capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con Capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas o restablecidas, por lo que el paciente debe continuar con el ciclo de tratamiento planificado. A continuación, se incluyen las modificaciones posológicas

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

recomendadas según el grado de toxicidad.

**Tabla 8:** Esquema de reducción de dosis para la monoterapia con Capecitabina

Grados de Toxicidad NCIC*	Durante un ciclo de la terapia	Ajuste de la dosis para el próximo ciclo (%de dosis inicial)
• Grado 1	Mantener el nivel de la dosis	Mantener el nivel de la dosis
Grado 2		
- 1° Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	100%
- 2° Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	75%
- 3° Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	50%
- 4° Aparición	Discontinuar el tratamiento indefinidamente	
Grado 3		
- 1° Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	75%
- 2° Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	50%
- 3° Aparición	Discontinuar el tratamiento indefinidamente	
Grado 4		
- 1° Aparición	Discontinuar indefinidamente ó Interrumpir hasta que remita a grados 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar.	50%

\* Se usaron los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer Canadá (NCIC) (versión 1), excepto para el síndrome mano-pie.

A continuación, se incluyen las modificaciones de dosis recomendadas según la toxicidad cuando Capecitabina y docetaxel se empleen en combinación:

**Tabla 9:** Esquema de reducción de dosis de Capecitabina (X) en combinación con docetaxel en el caso de toxicidad no hematológica (para modificaciones de dosis debidas a toxicidad hematológica, ver epígrafe al respecto después de esta tabla).

Modificaciones de dosis recomendadas		
Grado de toxicidad <sup>1</sup>	Cambios de dosis de Capecitabina dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis al reiniciar el tratamiento
	<b>Grado 1</b>	
	100% de la dosis inicial (no se interrumpe el tratamiento)	X: 100% de la dosis inicial T: 100% (75 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Grado 2</b>	
1 <sup>a</sup> Aparición	Se interrumpe el tratamiento	X: 100% de la dosis inicial T:

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

	hasta que se disminuya a grados 0-1	100% (75 mg/m <sup>2</sup> )
2ª Aparición de la misma toxicidad	Se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grados 0-1	X: 75% de la dosis inicial T: Reducir a 55 mg/m <sup>2</sup>
3ª Aparición de la misma toxicidad	Se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grados 0-1	X: 50% de la dosis inicial T: Suspender el tratamiento en forma permanente
4ª Aparición de la misma toxicidad	Suspender el tratamiento de forma permanente	
<b>Grado de toxicidad<sup>1</sup></b>	<b>Grado 3</b>	
1° Aparición	Se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grados 0-1	X: 75% de la dosis inicial T: Reducir a 55 mg/m <sup>2</sup>
2° Aparición	Se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grados 0-1	X: 50% de la dosis inicial T: Suspender el tratamiento en forma permanente
3° Aparición	Suspender el tratamiento en forma permanente	
<b>Grado de toxicidad<sup>1</sup></b>	<b>Grado 4</b>	
1° Aparición	Suspender el tratamiento en forma permanente o (si el especialista considera que puede ser lo mejor para el paciente) se interrumpe el tratamiento hasta que se disminuya a grados 0-1	X: Reducir a 50% T: Suspender el tratamiento en forma permanente
2° Aparición	Suspender el tratamiento en forma permanente	

1. Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC/CTC), versión 1.0 revisión Diciembre de 1994.

### Ajuste posológico en el caso concreto de la asociación con docetaxel

Las modificaciones de la posología de Capecitabina y/o de docetaxel se basarán en el esquema general indicado con anterioridad, salvo especificación contraria. Si el médico considera que un efecto tóxico carece de gravedad o no pone en peligro la vida (p.ej., alopecia, alteraciones del gusto, lesiones ungueales), podrá continuar con la misma dosis, sin reducción o interrupción de dicho tratamiento. Si al empezar un ciclo de tratamiento se considera necesario aplazar la administración de únicamente docetaxel o bien de Capecitabina, se retrasará entonces el tratamiento con ambos fármacos y únicamente se restablecerá en el caso de que se cumplan las condiciones para administrar ambos medicamentos o bien en caso que se tenga que suprimir el tratamiento con docetaxel, pero se cumplan las condiciones para reanudar la terapia con Capecitabina en monoterapia.

### Hematología

El tratamiento con Capecitabina puede continuar durante el transcurso de un episodio de neutropenia grado 3. Sin embargo, se deberá monitorizar estrechamente al

LAPEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAPEDAR SA

paciente y se interrumpirá el tratamiento si cualquier evento clínico (p.ej. diarrea, estomatitis, fiebre) de grado 2 coincide en el tiempo con el episodio neutropénico grado 3. Si se presentara neutropenia grado 4, el tratamiento con Capecitabina deberá interrumpirse hasta que se produzca una recuperación a grados 0-1. El tratamiento sólo se reanudará si el recuento de neutrófilos es  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  (grados 0-1).

La dosis de docetaxel deberá reducirse a  $75 \text{ mg/m}^2$  a  $55 \text{ mg/m}^2$  en aquellos pacientes presenten neutropenia  $< 0,5 \times 10^9/l$  (grado 4) durante más de 1 semana o neutropenia febril ( $> 38^\circ \text{ C}$ ). Se deberá suspender el tratamiento con docetaxel si aparece neutropenia de grado 4 o neutropenia febril con dosis de  $55 \text{ mg/m}^2$  de docetaxel. No se administrará la asociación Capecitabina/docetaxel a los pacientes con un recuento basal de neutrófilos de  $< 1,5 \times 10^9/l$  y/o de plaquetas de  $< 100 \times 10^9/l$ .

#### Hipersensibilidad

Se suspenderá de inmediato el tratamiento de los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad (hipotensión con un descenso de  $\geq 20 \text{ mm Hg}$ , o broncospasmo o erupción/exantema generalizados) y se tomarán las medidas terapéuticas apropiadas al caso. No se deberá tratar de nuevo a estos pacientes con el medicamento sospechoso de haber causado dicha hipersensibilidad.

#### Neuropatía periférica

Si aparece toxicidad de grado 2 por primera vez, se reducirá la dosis de docetaxel a  $55 \text{ mg/m}^2$ . Si aparece toxicidad de grado 3, se suspenderá el tratamiento con docetaxel. En cualquiera de ambos casos, se seguirá el esquema de modificaciones de dosis de Capecitabina mencionado anteriormente.

#### Retención de líquidos

Se deberá monitorizar estrechamente la toxicidad grave (grados 3 o 4) como es el caso de derrame pleural, derrame pericárdico o ascitis, que esté posiblemente relacionada con docetaxel. Cuando aparezca este tipo de efectos tóxicos, se suspenderá el tratamiento con docetaxel, pero se podrá mantener sin cambios la posología de Capecitabina.

#### Alteraciones hepáticas

En general, no se aconseja administrar docetaxel a los pacientes con valores séricos de bilirrubina por encima del límite superior de los valores normales. Si se presentan anomalías de ASAT, ALAT o de la fosfatasa alcalina, la dosis de docetaxel se modificará de acuerdo con la Tabla 9.

  
LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

**Tabla 10:** Esquema de reducción de dosis de Capecitabina (X) en combinación con docetaxel en el caso de toxicidad no hematológica (para modificaciones de dosis debidas a toxicidad hematológica, ver epígrafe al respecto después de esta tabla).

Valores de ASAT o LAT	Valores de fosfatasa alcalina	Modificación de la dosis de docetaxel
$\leq 1,5 \times \text{UNL}$	$\leq 5 \times \text{UNL}$	Ninguna
$> 1,5 \times \text{UNL} - \leq 2,5 \times \text{UNL}$	$\leq 2,5 \times \text{UNL}$	Ninguna
$> 2,5 \times \text{UNL} - \leq 5 \times \text{UNL}$	$\leq 2,5 \times \text{UNL}$	Reducir un 25% (pero no por debajo de $55 \text{ mg/m}^2$ )
$> 1,5 \times \text{UNL} - \leq 5 \times \text{UNL}$ UNL	$> 2,5 \times \text{UNL} - \leq 5 \times$	Reducir un 25% (pero no por debajo de $55 \text{ mg/m}^2$ )
$5 \times \text{UNL}$	$> 5 \times \text{UNL}$ (salvo que existan metástasis óseas sin alteración hepática)	Aplazar la dosis 2 semanas, como máximo. Si no hay recuperación suspender docetaxel.

Una vez que se ha reducido la dosis de docetaxel en un determinado ciclo, no se recomienda reducirla de nuevo en los siguientes ciclos, salvo que se observe empeoramiento de los parámetros. Si las pruebas de función hepática se normalizan después de disminuir la dosis de docetaxel, ésta se podrá incrementar otra vez hasta el nivel de dosis anterior.

**Diarrea:** Seguir el esquema general de modificación de dosis mencionado anteriormente (ver Advertencias y Precauciones).

**Deshidratación:** La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el principio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse más rápidamente. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), se interrumpirá de inmediato el tratamiento con Capecitabina y se tomarán medidas para corregir la deshidratación. No se reanudará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. La dosis se modificará según el acontecimiento adverso desencadenante de acuerdo con las recomendaciones mencionadas anteriormente.

### Ajustes posológicos en poblaciones especiales

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

**Insuficiencia renal:** Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina basal por debajo de  $30 \text{ ml/min}$  [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grados 3 o 4 en pacientes con

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. Se recomienda una reducción del 75% de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada basal. En pacientes con insuficiencia renal leve basal (clearance de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se aconseja realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grados 2, 3 o 4 durante el tratamiento; en la Tabla 8 se especifica el posterior ajuste de dosis necesario. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal rigen tanto para la monoterapia como para el tratamiento de combinación (ver Pacientes en edad avanzada).

Niños (menores de 18 años): No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Capecitabina en niños.

Pacientes en edad avanzada: No se necesita ajuste inicial de dosis de Capecitabina en monoterapia. Sin embargo, las toxicidades de grados 3 ó 4 de los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes mayores de 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes mayores de 60 años. En combinación con docetaxel se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos adversos de grados 3 ó 4 relacionados con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (ver Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas). Para pacientes de 60 años o mayores de esa edad se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de Capecitabina al 75% (950 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día) cuando se vaya a combinar este medicamento con docetaxel. Si no se observa toxicidad en pacientes mayores de 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/m<sup>2</sup> dos veces al día.

## 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).
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

- 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.
- Las contraindicaciones de docetaxel se aplican asimismo a la asociación Capecitabina más docetaxel.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea palmo-plantar, eritrodisestesia). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren discontinuación 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 llegan a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (ej. loperamida). La NCIC/CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un incremento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de más de 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. Si aparece diarrea de grados 2, 3 ó 4, se deberá interrumpir inmediatamente la administración de Capecitabina hasta que la diarrea desaparezca o disminuya en intensidad a grado 1. Después de diarrea de grados 3 ó 4, las dosis posteriores de Capecitabina deben disminuirse o suspender definitivamente el tratamiento (grado 4).

Síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia): El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción dolorosa o 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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de grados 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de Capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de Capecitabina deben disminuirse.

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. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con Capecitabina se han descrito arritmias cardíacas, angina de pecho, infarto de miocardio, fallo cardíaco y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (ver Reacciones adversas).

Hipo o hipercalcemia: Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistentes (ver Reacciones adversas).

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico: Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, p.ej. metástasis cerebrales o neuropatía (ver Reacciones adversas).

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

Anticoagulación con derivados de cumarina: En un estudio de interacción 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 Capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (ver Interacciones).

Insuficiencia hepática: En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de Capecitabina en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de Capecitabina en caso que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina  $>3,0 \times \text{ULN}$  o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de  $>2,5 \times \text{ULN}$ . El tratamiento con Capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

bilirrubina desciende hasta  $\leq 3,0$  x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta  $\leq 2,5$  x ULN. Para el tratamiento en combinación de Capecitabina más docetaxel, ver también Posología y formas de administración.

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 (ver Posología y formas de administración, y Contraindicaciones).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Capecitabina puede causar mareos, fatiga y náuseas. Estos efectos pueden alterar la capacidad para conducir y usar maquinaria.

#### Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver sección 5.2). Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

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

#### *Deficiencia completa de DPD*

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con una deficiencia completa de DPD presentan un aumento del riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal y no deben recibir tratamiento con Capecitabina.

#### *Deficiencia parcial de DPD*

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

#### *Pruebas para la deficiencia de DPD*

Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento con Capecitabina, a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

#### *Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD*

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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

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

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.

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

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen DPYD en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de origen africano (-americano) o asiático.

#### *Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD*

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

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre  $\geq 16$  ng/ml y  $< 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre  $\geq 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Complicaciones oftalmológicas: Los pacientes deben ser

cuidadosamente monitorizados para ver las complicaciones oftalmológicas tales como

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

queratitis y trastornos de la córnea, especialmente si han tenido una historia anterior de trastornos oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los trastornos oculares cuando clínicamente se considere apropiado.

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

#### Advertencia sobre excipientes

Como este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiente de lactasa de los lactones (Lapp lactosa) o mal absorción de glucosa-galactosa no deben tomar CAPECITABINA LAFEDAR.

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS**

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

### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

No existen estudios sobre Capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de Capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras son tratadas con Capecitabina y deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto.

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas que se consideraron como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de CAPECITABINA LAFEDAR proviene de los ensayos clínicos realizados en más de 3.000 pacientes con CAPECITABINA LAFEDAR en monoterapia (en terapia adyuvante del cáncer de colon, en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de mama metastásico) con CAPECITABINA

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

LAFEDAR en combinación con docetaxel en cáncer de mama metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, con CAPECITABINA LAFEDAR en combinación con oxiplatino con o sin bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico y con CAPECITABINA LAFEDAR es combinación con varios agentes en cáncer gástrico avanzado. Los datos de seguridad obtenidos de la población de los estudios clínicos para monoterapia y en terapia combinada se presentan en esta sección. A continuación se recoge la experiencia poscomercialización. En Características Farmacológicas-Propiedades se detallan los principales ensayos realizados, incluyendo el diseño de los mismos y los 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 previamente comprometida y trombosis/embolismo.

Se han empleado las siguientes categorías para realizar una escala de reacciones adversas en función de la frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) y poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en forma decreciente de severidad.

#### **CAPECITABINA LAFEDAR en monoterapia**

Los datos de seguridad de CAPECITABINA LAFEDAR en monoterapia se obtuvieron de más de 1.900 pacientes. En la Tabla 10 se detallan los efectos adversos de la monoterapia con CAPECITABINA LAFEDAR provenientes de tres ensayos clínicos principales en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico.

Cada uno de los efectos adversos a medicamentos fue incorporado al grupo de frecuencia asignado de acuerdo con la incidencia global obtenida a partir de un análisis combinado de los datos de seguridad de estos tres estudios clínicos sobre cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron trastornos gastrointestinales, especialmente diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar). El perfil de seguridad de CAPECITABINA LAFEDAR en monoterapia es comparable entre las poblaciones con cáncer de mama, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

**Tabla 11:** Resumen de los efectos adversos descritos en pacientes tratados con CAPECITABINA LAFEDAR en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal Metastásico

Sistema Corporal	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥1/100, <1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000, <1,100)	Raras/ Muy raras
Todos los grados		Todos los grados	Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o Considerados médicamente relevantes.	(Experiencia Post-Comercialización)
Infecciones e Infestaciones	-	Herpes simple Nasofaringitis Infecciones del tracto respiratorio inferior	Sepsis Infección del Tracto urinario Celulitis Amigdalitis Faringitis Candidiasis oral Gripe Gastroenteritis Infección fúngica Infección Absceso dental	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	-	-	Lipoma	
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	-	Neutropenia Anemia	Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica Aumento del índice normalizado internacional (INR)/Tiempo prolongado de protombina	

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

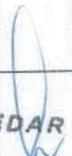
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	Deshidratación Disminución del apetito Disminución del peso	Diabetes Hipopotasemia Trastornos 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 Trastorno 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 lacrimal (rara) Alteración corneal (rara) Queratitis (rara) Queratitis puntiforme (rara)
Trastornos del laberinto y oídos	-	-	Vértigo Dolor de oídos	
Trastornos cardíacos	-	-	Angina inestable Angina de pecho Isquemia miocárdica Fibrilación atrial Arritmias Taquicardia Taquicardia sinusal Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara) Prolongación QT (rara) Torsade de pointes (rara) Bradicardia (rara) Vasoespasmos (rara)

**LAFEDAR S.A.**  
**RICARDO C. GUIMAREY**  
 Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 LAFEDAR SA

<b>Trastornos vasculares</b>	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda Hipertensión Petequias Hipotensión Rubor con sensación de calor Sensación de frío periférico	
<b>Trastornos mediástinicos respiratorios y torácicos</b>	-	Disnea Epistaxis Tos Rinorrea	Embolia pulmonar Neumotórax Hemoptisis Asma Disnea de esfuerzo	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea Vómitos Nauseas Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragias gastrointestinal es Estreñimiento Dolor abdominal superior Dispepsia Flatulencia Boca seca	Obstrucción intestinal Ascitis Enteritis Gastritis Disfagia Dolor abdominal inferior Esofagitis Malestar abdominal Reflujo gastroesofágico Colitis Sangre en las Heces	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	-	Hiperbilirrubinemia/bilirrubina Sanguínea/aumento de la bilirrubina sanguínea	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara) Hepatitis colestásica (rara)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (**)	Rash Alopecia Eritema Piel seca Prurito Hiperpigmentación cutánea Rash macular Descamación	Úlcera cutánea Rash Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema palmar Hinchazón del rostro Púrpura	Lupus eritematoso cutáneo (rara) Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara)

**LAFEDAR S.A.**  
  
**RICARDO C. GUIMAREY**  
 Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
**DIRECTOR TÉCNICO**  
 LAFEDAR SA

		cutánea Dermatitis Trastornos de la pigmentación Trastornos ungueales	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	-	Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia	Hinchazón de las articulaciones Dolor Óseo Dolor facial Rigidez musculoesquelética Debilidad muscular
<b>Trastornos urinarios y renales</b>	-	-	Hidronefrosis Incontinencia urinaria Hematuria Nicturia Aumento de la creatinina sanguínea
<b>Trastornos memoriales y del sistema reproductivo</b>	-	-	Hemorragia vaginal
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>	Fatiga Astenia	Pirexia Letargia Edema periférico Malestar Dolor torácico No-cardiaco	Edema Escalofríos Síntomatología gripal Rigidez Aumento de la temperatura corporal

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

### **CAPECITABINA LAFEDAR en terapia de combinación**

La Tabla 11 recogen aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de Capecitabina con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Las reacciones adversas se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (muy Frecuente o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

(ver Tabla 10). Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación con Capecitabina concuerdan con las reacciones adversas notificadas con Capecitabina en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente)

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con el agente de combinación (ej. neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo no se debe excluir un agravamiento con la terapia de Capecitabina.

**Tabla 12:** Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se ha observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en monoterapia.

Sistema corporal	Muy Frecuente TODOS LOS GRADOS	Frecuente TODOS LOS GRADOS	Raras/ Muy raras (Experiencia Post-Comercialización)
Infecciones e infestaciones	-	Herpes zoster Infección del tracto urinario Candidiasis oral Infección del tracto respiratorio superior Rinitis Gripe Infección (*) Herpes oral	
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia (*) Leucopenia (*) Fiebre neutropénica (*) Anemia (*) trombocitopenia	Depresión de medula ósea Neutropenia febril (*)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hipocalcemia hiperglicemia	
Trastornos del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad	

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	-	Trastornos del sueño Ansiedad	
<b>Trastorno del sistema nervioso</b>	Alteración del gusto Parestesia y Disestesia Neuropatía periférica Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia cefalea	Neurotoxicidad Temblor Neuralgia Reacción de hipersensibilidad Hipoestesia	
<b>Trastornos oculares</b>	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales Ojo seco Dolor ocular Alteración visual Visión borrosa	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	-	Zumbidos en los oídos Hipoacusia	
<b>Trastornos cardíacos</b>	-	Fibrilación atrial Isquemia cardíaca/infarto	
<b>Trastornos vasculares</b>	Edema de las extremidades inferiores Hipertensión Embolismo y trombosis (*)	Rubor Hipotensión Crisis hipertensiva Acaloramiento flebitis	
<b>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos</b>	Dolor en la garganta Disestesia faríngea	Hipo Dolor faringolaríngeo Disfonía	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	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	

**LAFEDAR S.A.**  
**RICARDO C. GUIMAREY**  
 Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
**DIRECTOR TÉCNICO**  
 LAFEDAR SA

		inferior del abdomen Disestesia oral Molestia abdominal	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	-	Función hepática alterada	
<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>	Alopecia Alteración ungueal	Hiperhidrosis Rash eritematoso Urticaria Sudores nocturnos	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Mialgia Artralgia Dolor en las extremidades	Dolor de mandíbula Espasmos musculares Trismo Debilidad muscular	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	-	Hematuria Proteinuria Disminución del aclaramiento renal de creatinina Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Pirexia, Debilidad, +Letargia, Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, +Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la perfusión, Dolor en el lugar de la inyección	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.</b>	-	Contusión	

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Ce. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

## **Descripción de las reacciones adversas relevantes**

### Síndrome mano-pie (ver Advertencias y precauciones)

Para la dosis de Capecitabina de 1250 mg/m<sup>2</sup> 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 1000mg/m<sup>2</sup> 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 4700 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 2066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con Capecitabina [IC del 95%: 201 - 288]. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de Capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de Capecitabina (0,1\* kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1).

### Diarrea (ver Advertencias y precauciones)

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

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 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.

**LAFEDAR S.A.**  
**RICARDO Q. GUIMAREY**  
Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

### Cardiotoxicidad (ver Advertencias y precauciones)

Además de las reacciones adversas descritas en las Tablas 10 y 11, 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 reacciones adversas descritas en las Tablas 10 y 11, y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de Capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada (ver Posología y Forma de administración)*

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de  $\geq 60$  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  $\geq 60$  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 4700 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 una meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

### Pacientes con insuficiencia renal (ver sección Posología y Forma de administración, Advertencias y precauciones)

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con Capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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.

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Los estudios de interacción solo se han llevado a cabo en adultos.

### Anticoagulantes derivados de la 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 tras iniciar la terapia con Capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con Capecitabina aumentó el 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 el isoenzima 2C9, pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de la cumarina concomitantemente con Capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

### Fenitoína

Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de Capecitabina con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína en forma simultánea con Capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

### Ácido fólico

Un estudio de combinación con Capecitabina y leucovorina mostró que el ácido fólico no tuvo efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus

**LAFEDAR S.A.**  
**RICARDO C. GUIMAREY**  
Presidente

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
**DIRECTOR TÉCNICO**  
LAFEDAR SA

metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico alteró la farmacodinamia de Capecitabina la dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina sola empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> por día, mientras que es de sólo 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg, dos veces por día por vía oral).

#### 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 flupirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, Capecitabina no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (ver Contraindicaciones).

#### 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 hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

#### Alopurinol

Se han registrado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con Capecitabina.

#### Interacción con citocromo P-450

Para interacciones potenciales con isoenzimas 1A2, 2C9 y 3A4, ver interacciones con anticoagulantes derivados de la cumarina.

#### Interferón alfa

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

#### Radioterapia

La dosis máxima tolerada (MTD) de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD es de 2.000 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar Capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar Capecitabina con alimentos. La administración con los mismos

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

disminuye el índice de absorción de Capecitabina (Ver Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

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

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

**Centro Nacional de Intoxicaciones:** 4658-7777 / 0800-333-0160

### **PRESENTACIÓN**

Envases con 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 120 comprimidos recubiertos.

Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivo.

### **CONSERVACIÓN**

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:55.331

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL, NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

**Director Técnico:** Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión: .../.../...

**LAFEDAR S.A.**  
RICARDO C. GUIMAREY

**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-82996944- LAFEDAR - Prospectos - Certificado N55.331

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.08.12 12:21:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.08.12 12:21:04 -03:00