



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

2403

BUENOS AIRES, 23 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003616-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CAPEFAS / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg, aprobada por Certificado N° 53.994.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 197 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2403

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CAPEFAS / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg, aprobada por Certificado N° 53.994 y Disposición N° 4630/07, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 138 a 140, para los rótulos y de fojas 141 a 194, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4630/07 los rótulos autorizados por las fojas 138 y los prospectos autorizados por las fojas 141 a 158, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.994 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 2403

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003616-13-6

DISPOSICIÓN N° 2403

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2403**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.994 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4630/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-0 07611-07-8.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|-----------------------|-----------------------------------|--|
| Rótulos y Prospectos. | Anexo de Disposición N° 4630/07.- | Rótulos de fs. 138 a 140, corresponde desglosar fs. 138. Prospectos de fs. 141 a 194, corresponde desglosar de fs. 141 a 158.- |

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N°



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

53.994 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{23 ABR 2013}....., del mes
de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003616-13-6

DISPOSICIÓN Nº **2403**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0

2

PROYECTO DE RÓTULO

2403



**CAPEFAS
CAPECITABINA
Comprimidos recubiertos 500 mg**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO:

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Capecitabina | 500,00 mg |
| Estearato de magnesio | 11,20 mg |
| Lactosa | 50,00 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 12,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 18,60 mg |
| Celulosa microcristalina | 22,00 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 6,20 mg |
| Óxido de hierro rojo | 0,278 mg |
| Óxido de hierro amarillo | 0,097 mg |
| Opadry | 14,625 mg |

POSOLOGÍA

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 53.994

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.


DOMICILIO: Ruta 40 Km. 155 entre calle 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADOR: Ruta 40 Km. 155 entre calle 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina (MONTE VERDE S.A.).

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 120 comprimidos recubiertos.


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA CHIAL
APODERADA

**PROYECTO DE PROSPECTO**

CAPEFAS
CAPECITABINA
Comprimidos recubiertos 500 mg

Industria Argentina**Venta Bajo Receta Archivada****FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada comprimido recubierto de 500 mg, contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Capecitabina | 500,00 mg |
| Estearato de magnesio | 11,20 mg |
| Lactosa | 50,00 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 12,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 18,60 mg |
| Celulosa microcristalina | 22,00 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 6,20 mg |
| Óxido de hierro rojo | 0,278 mg |
| Óxido de hierro amarillo | 0,097 mg |
| Opadry | 14,625 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Citostático (antimetabolito),
 Código ATC: L01BC06

INDICACIONES:

Capecitabina está indicada para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).

Capecitabina está indicada para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

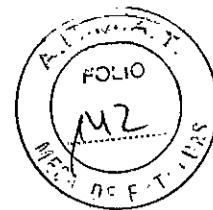
Capecitabina está indicada en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.

Capecitabina en combinación con docetaxel está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Capecitabina está también indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.


 MONTE VERDE S.A.
 FABIÁN H. DE DIOS
 Co. Director Técnico
 Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
 D.N.I. 17.232.465


 MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Acción farmacológica:

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

Farmacocinética:

La farmacocinética de capecitabina fue evaluada en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m²/día. Los parámetros de capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El AUC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU de forma mayor que la proporción de dosis, 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 de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de AUC de 5'-DFUR y del AUC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} en µg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} en horas) fue 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores del AUC_{0-∞} en µg.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

Unión a proteínas: en estudios *in vitro* con plasma humano se ha 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: en primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los



tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales y también se encuentran en los tejidos sanos, pero 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 dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (FUH2) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β -ureido-propionasa transforma el FUPA a α -fluoro- β -alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina.

Eliminación: la vida media de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de capecitabina, 5'-DFUR, 5'-DFCR, 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 combinada: En estudios de fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (C_{max} y AUC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales: Se realizó un análisis de farmacocinética tras el tratamiento con capecitabina en una población de 505 pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, 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 oncológicos con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentarse si

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS

Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA

se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal: En base a un estudio de farmacocinética en pacientes oncológicos con insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% aumento del AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Pacientes de edad avanzada: En base a análisis de farmacocinética en pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) y donde se incluyó una población de 234 (46%) pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El AUC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el AUC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

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

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Capecitabina solamente debe ser prescrita por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. 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 una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Capecitabina de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se obtienen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología recomendada:

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de Capecitabina cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m² administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.


 MONTE VERDE S.A.
 FABIÁN H. DE DIOS
 Co. Director Técnico
 Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
 D.N.I. 17.232.465


 MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA

Tratamiento en combinación

Cáncer colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de Capecitabina debe reducirse a 800–1000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada.

La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con el prospecto del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el prospecto de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

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

Cálculo de la dosis de capecitabina:

Tabla 1. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1250 mg/m²

| Nivel de dosis 1.250 mg/m ² (dos veces al día) | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| | Dosis completa 1250 mg/m ² | Número de comprimidos administrados por las mañanas. | Número de comprimidos administrados por la noche. | Dosis reducida (75%) 950 mg/m ² | Dosis reducida (50%) 625 mg/m ² |
| Área corporal (m ²) | Dosis por administración (mg) | 500 mg | 500 mg | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg) |
| ≤ 1,26 | 1500 | 3 | 3 | 1150 | 800 |
| 1,27 – 1,38 | 1650 | 3 | 3 | 1300 | 800 |
| 1,39 – 1,52 | 1800 | 3 | 3 | 1450 | 950 |
| 1,53 – 1,66 | 2000 | 4 | 4 | 1500 | 1000 |
| 1,67 – 1,78 | 2150 | 4 | 4 | 1650 | 1000 |
| 1,79 – 1,92 | 2300 | 4 | 4 | 1800 | 1150 |
| 1,93 – 2,06 | 2500 | 5 | 5 | 1950 | 1300 |
| 2,07 – 2,18 | 2650 | 5 | 5 | 2000 | 1300 |
| ≥ 2,19 | 2800 | 5 | 5 | 2150 | 1450 |

Tabla 2: Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1000 mg/m²

| Nivel de dosis 1.000 mg/m ² (dos veces al día) | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| | Dosis completa 1000 mg/m ² | Número de comprimidos administrados por las mañanas. | Número de comprimidos administrados por la noche. | Dosis reducida (75%) 750 mg/m ² | Dosis reducida (50%) 500 mg/m ² |
| Area corporal (m ²) | Dosis por administración (mg) | 500 mg | 500 mg | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg) |
| ≤ 1,26 | 1150 | 2 | 2 | 800 | 600 |
| 1,27 – 1,38 | 1300 | 2 | 2 | 1000 | 600 |
| 1,39 – 1,52 | 1450 | 2 | 2 | 1100 | 750 |
| 1,53 – 1,66 | 1600 | 2 | 2 | 1200 | 800 |
| 1,67 – 1,78 | 1750 | 2 | 2 | 1300 | 800 |
| 1,79 – 1,92 | 1800 | 3 | 3 | 1400 | 900 |
| 1,93 – 2,06 | 2000 | 4 | 4 | 1500 | 1000 |
| 2,07 – 2,18 | 2150 | 4 | 4 | 1600 | 1050 |
| ≥ 2,19 | 2300 | 4 | 4 | 1750 | 1100 |

Ajustes de la dosificación durante el tratamiento.

Los efectos tóxicos de la medicación pueden ser controlados por tratamiento sintomático o por modificación de la posología (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis).

Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo.

Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada a grave. En este caso las dosis no deberán ser sustituidas o restablecidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas por toxicidad recomendadas en la siguiente tabla 3:

Tabla 3: Pauta de reducción de dosis para la monoterapia con Capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)

| Grados de toxicidad N.C.I.C.* | Cambios de dosis durante un ciclo de terapia. | Ajuste de posología para el próximo ciclo/dosis (% de dosis previa) |
|----------------------------------|---|---|
| Grado 1 | | |
| | Mantener el nivel de dosis | Mantener el nivel de dosis |
| Grado 2 | | |
| 1ª aparición | Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 | 100 % |
| 2ª aparición | | 75 % |
| 3ª aparición | | 50 % |
| 4ª aparición | Discontinuar el tratamiento en forma permanente. | No procede |

| Grado 3 | | |
|----------------|---|------------|
| 1ª aparición | Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 | 75 % |
| 2ª aparición | | 50 % |
| 3ª aparición | Discontinuar el tratamiento en forma permanente. | No procede |
| Grado 4 | | |
| 1ª aparición | Discontinuar en forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1 | 50 % |
| 2ª aparición | Discontinuar el tratamiento en forma permanente. | No procede |

* Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US National Cancer Institute, versión 3.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia,

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

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina en un ciclo de 3 semanas combinada con otros agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo a la Tabla 3 anterior para capecitabina y conforme a lo indicado en el prospecto para el(los) otro(s) agente(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a capecitabina o a otro(s) agente(s), entonces la administración de todos los agentes se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los agentes.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con capecitabina, se debe continuar el tratamiento con la misma y se debe ajustar la dosis del otro agente de acuerdo a lo indicado en su prospecto.

Si el tratamiento con el(los) otro(s) agente(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con capecitabina cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con la misma.

Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina de forma continua en combinación con otros agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros agentes se deben realizar según lo

indicado en la Tabla 3 para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en el prospecto para el(los) otro(s) agente(s).

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. No se dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

Insuficiencia renal: Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la Tabla 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento combinado.

Pacientes pediátricos: No hay experiencia en población pediátrica (menores de 18 años).

Pacientes de edad avanzada:

Durante el tratamiento con capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes \geq 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes de edad avanzada (\geq 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, incluyendo aquéllas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes \geq 60 años.

- *En combinación con docetaxel:* se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes \geq 60 años tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de la misma podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² dos veces al día.

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA



- *En combinación con irinotecan:* para pacientes de 65 o más años se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces al día.

CONTRAINDICACIONES:

Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.

Hipersensibilidad 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.

En pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).

Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

Si existen contraindicaciones a cualquiera de los agentes del régimen combinado, no se deberá utilizar ese agente.

ADVERTENCIAS:

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

Diarrea: Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (ej. loperamida). La NCIC CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día ó deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario.

Deshidratación: La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante.

Síndrome mano-pie: (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmoplantar o eritema acral inducido por quimioterapia). El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento,

disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

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

El síndrome mano-pie de grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino.

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

Hipo o hipercalcemia: Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia pre-existente.

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.

Diabetes mellitus o alteraciones electrolíticas: 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.

PRECAUCIONES:

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 AUC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (RIN o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante.

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

Insuficiencia renal. La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal.

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

INTERACCIONES

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Interacción con otros medicamentos:

- Anticoagulantes derivados de cumarina: Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina aumentó el AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe la isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o RIN) 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 toman fenitoína concomitantemente con capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.
- Leucovorina (ácido folínico): un estudio de combinación de Capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la

farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2000 mg/m² por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral).

- Sorivudina y análogos: Se ha descrito una interacción medicamentosa clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidin deshidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, capecitabina no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina.
- Antiácidos: Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Hubo un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).
- Alopurinol: Se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.
- Interferón alfa: Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de capecitabina fue de 2000 mg/m² por día mientras que fue de 3000 mg/m² por día cuando se empleó capecitabina sola.
- Radioterapia: La dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.
- Oxaliplatino: cuando se administró capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.
- Bevacizumab: bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos.

Interacción con alimentos:

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida.

Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar con alimentos. La

administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina.

Mujeres en edad fértil:

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con capecitabina. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con capecitabina, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto.

Embarazo:

No existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que capecitabina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina.

Capecitabina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia:

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de capecitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Capecitabina puede causar mareos, fatiga y náuseas.

REACCIONES ADVERSAS:

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

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

Las reacciones adversas consideradas como posibles, probables o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina en los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 4 para capecitabina administrada en monoterapia y en la Tabla 5 para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<$

1/100). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia

| Sistema de Clasificación de Órganos | Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i> | Frecuentes <i>Todos los grados</i> | Poco Frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i> |
|--|---|--|---|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | | Infección por herpes, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio inferior | Sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, amigdalitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección micótica, infección, abscesos dentales |
| <i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i> | | | Lipoma |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | | Neutropenia, anemia | Neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, aumento de la razón internacional normalizada (RIN)/ tiempo prolongado de protrombina |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | | | Hipersensibilidad |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | Anorexia | Deshidratación, disminución del apetito, disminución del peso | Diabetes, hipopotasemia, alteración del apetito, malnutrición, hipertrigliceridemia, |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | | Insomnio, depresión | Estado de confusión, ataques de pánico, humor deprimido, disminución de la libido |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | | Cefalea, letargia, vértigo, parestesia, disgeusia | Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, trastorno del equilibrio, trastornos sensoriales, neuropatía periférica |
| <i>Trastornos oculares</i> | | Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular | Agudeza visual disminuida, diplopía |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i> | | | Vértigo, otalgia |
| <i>Trastornos</i> | | | Angina inestable, |



| | | | |
|---|---|---|--|
| <i>cardíacos</i> | | | angina de pecho, isquemia miocárdica, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | Tromboflebitis | Trombosis de venas profundas, hipertensión, petequias, hipotensión, rubor con sensación de calor, sensación de frío periférico |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | Disnea, epistaxis, tos, rinorrea | Embolia pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea de esfuerzo |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal | Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor en el tracto superior del abdomen, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca | Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor en el tracto inferior del abdomen, esofagitis, malestar abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, colitis, melena |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | | Hiperbilirrubinemia, alteraciones en las pruebas de la función hepática | Ictericia |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar | Rash, alopecia, eritema, sequedad de la piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, rash macular, descamación cutánea, dermatitis, alteración de la pigmentación, alteración ungueal | Úlceras cutáneas, rash, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, inflamación de la cara, púrpura |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | | Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia | Inflamación articular, dolor óseo, dolor facial, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | | | Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i> | | | Hemorragia vaginal |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i> | Fatiga, astenia | Pirexia, letargia, edema periférico, malestar, dolor torácico | Edema, escalofríos, sintomatología gripal, rigidez, aumento de la temperatura corporal |
| <i>Lesiones traumáticas,</i> | | | Ampollas, sobredosificaciones |

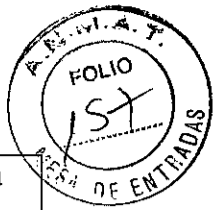
| | | | |
|--|--|--|--|
| intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | | |
|--|--|--|--|

La Tabla 5 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de Capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Las RAMs se han añadido en los grupos de frecuencia apropiados (Muy frecuentes 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 o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia (ver Tabla 4). Las RAMs poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente).

Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el agente de combinación (e.j. neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo no se debe excluir un agravamiento con la terapia de capecitabina.

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

| Sistema de Clasificación de Órganos | Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i> | Frecuentes <i>Todos los grados</i> |
|--|---|---|
| <i>Infecciones e infestaciones</i> | | Herpes zoster, infección del tracto urinario, candidiasis oral, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, gripe, infección*, herpes oral |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | Neutropenia*, leucopenia*, anemia*, neutropenia febril*, trombocitopenia | Depresión de la medula ósea, neutropenia febril* |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | | Hipersensibilidad |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> | Disminución del apetito | Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglucemia |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | | Alteraciones del sueño, ansiedad |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | Alteración del gusto, parestesia y disestesia, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, disgeusia, cefalea | Neurotoxicidad, temblor, neuralgia, reacción de hipersensibilidad, hipoestesia |
| <i>Trastornos oculares</i> | Aumento del lagrimeo | Trastornos visuales, ojo seco, dolor ocular, alteración visual, visión borrosa |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i> | | Zumbido en los oídos, hipoacusia |



| | | |
|---|--|--|
| <i>Trastornos cardíacos</i> | | Fibrilación atrial, isquemia cardíaca/infarto |
| <i>Trastornos vasculares</i> | Edema de las extremidades inferiores, hipertensión, embolismo* y trombosis | Rubor, hipotensión, crisis hipertensiva, acalamiento, flebitis |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | Odinofagia, disestesia faríngea | Hipo, dolor faringolaríngeo, disfonía |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | Estreñimiento, dispepsia | Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, ulceración de la boca, gastritis, distensión abdominal, enfermedad del reflujo gastroesofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor en el tracto inferior del abdomen, disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, molestia abdominal |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | | Alteración de la función hepática |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | Alopecia, alteración ungueal | Hiperhidrosis, rash eritematoso, urticaria, sudores nocturnos |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades | Dolor en la mandíbula, espasmos musculares, trismo, debilidad muscular |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | | Hematuria, proteinuria, disminución del aclaramiento renal de creatinina, disuria |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i> | Pirexia, debilidad, letargia*, intolerancia a la 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 |
| <i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i> | | Contusión |

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

Experiencia post-comercialización:

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

- Muy raras: estenosis del conducto lagrimal.
- Muy raras: durante los ensayos clínicos y los tratamientos post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica.

- Muy raras: fibrilación ventricular, prolongación QT, torsade de pointes y bradicardia.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal, hemorragia digestiva y mielodepresión.

El tratamiento médico de una intoxicación por sobredosis debe incluir las medidas terapéuticas y de apoyo habituales para corregir las manifestaciones clínicas y prevenir las posibles complicaciones.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 60 y 120 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 53.994

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta 40 Km. 155 entre calle 7 y 8, Sánchez de Loria, Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.