



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N°

4903

BUENOS AIRES, **17 AGO 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010404-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CAPECITABINA FILAXIS / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg – 500 mg, aprobada por Certificado N° 50.891.

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.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **4903**

Que a fojas 177 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 CAPECITABINA FILAXIS / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg - 500 mg, aprobada por Certificado N° 50.891 y Disposición N° 3015/03, propiedad de la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 59, para los prospectos y de fojas 102 a 113, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3015/03 los rótulos autorizados por las fojas 102 a 105 y los prospectos autorizados por las fojas 3 a 21, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **4903**

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° 50.891 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010404-12-4

DISPOSICION N°

4903

js

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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°.....**4903**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.891 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3015/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011789-01-7.-

5,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 3015/03.-	Rótulos de fs. 102 a 113, corresponde desglosar de fs. 102 a 105. Prospectos de fs. 3 a 59, corresponde desglosar de fs. 3 a 21.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.891 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**17 AGO 2012**.....del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010404-12-4

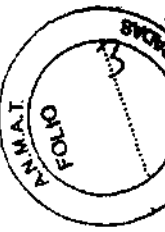
DISPOSICIÓN Nº

4903

js

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

4903



PROYECTO DE PROSPECTO

**Capecitabina Filaxis
Capecitabina
Comprimidos recubiertos 150 y 500 mg**

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de 150 mg 500 mg

contiene:

Capecitabina	150,00 mg	500,00 mg
Lactosa anhidra	15,60 mg	52,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg	20,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,50 mg	15,00 mg
Celulosa microcristalina	7,20 mg	24,00 mg
Estearato de magnesio	2,70 mg	9,00 mg
OPADRAY®	10,00 mg	20,00 mg

(HPCM 2910/hipromelosa 5 cP, dióxido de titanio, triacetin, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

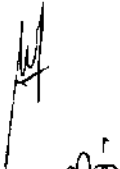
Citostático - antimetabolito.

INDICACIONES

- Capecitabina está indicada para el tratamiento adyuvante después de la 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 de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.
- Capecitabina en combinación con docetaxel está indicada 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.
- Capecitabina está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que haya incluido una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA


MARÍA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliana Alasia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

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. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa, se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*upregulation*) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiurídílico 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 de la 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 se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3514 mg/m²/día. Los valores 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 fue un 30-35% mayor en el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU en mayor grado que la dosis proporcional, debido a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción

Después de la administración oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente en forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor del ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito subsiguiente, 5-FU.

Distribución -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

En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por al carboxilesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa. 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.

Posteriormente, el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂), el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinaso 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.

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

MARIA PAULA BEZZI
Apostada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Dr. Lilliana Alaxsin de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se encuentra 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: la Fase I los estudios para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa no mostró ningún efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (C_{max} y ABC) y ningún efecto de docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética de 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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.

Ancianos

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

Factores étnicos

Después de la administración oral de 825 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, la población de pacientes japoneses (n = 18) presentaron una C_{max} inferior, alrededor de un 36%, y un ABC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos (n = 22). Los pacientes japoneses tuvieron también una C_{max} un 25% inferior y un ABC 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'-DFUR, 5'-DFUR y 5-FU).

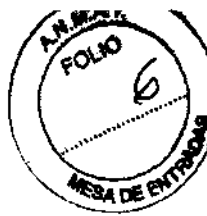
POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Capecitabina Filaxis solamente debe ser prescrita por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Los comprimidos de Capecitabina Filaxis se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos posteriores a una comida. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis reducida y estándar según el área de superficie corporal para las dosis iniciales de Capecitabina Filaxis de 1250 mg/m² y 1000 mg/m² se analiza en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Monoterapia

Cáncer de colon, cáncer colorrectal y cáncer de mama

4903



La dosis inicial recomendada de Capecitabina Filaxis cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático o del cáncer de mama localmente avanzado o metastático es de 1250 mg/m² administrada dos veces por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un período de 7 días sin administración de este agente.

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

Tratamiento en combinación

Cáncer de colon, cáncer gástrico y cáncer colorrectal

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de Capecitabina Filaxis debe reducirse a 800-1000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un período de 7 días sin administración de este agente, 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 sobre la dosis inicial de Capecitabina Filaxis.

Para aquellos pacientes que reciban Capecitabina Filaxis en combinación con cisplatino, se recomienda premedicación para mantener la hidratación y tratamiento antiemético apropiado, antes de iniciar la administración de cisplatino, de acuerdo con el prospecto del cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban Capecitabina Filaxis en combinación con oxaliplatino se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el prospecto de oxaliplatino.

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

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de Capecitabina Filaxis en el tratamiento del cáncer de mama metastático es de 1250 mg/m² dos veces por día durante 14 días seguido por un periodo de 7 días sin administración de este agente, combinada con docetaxel en dosis de 75 mg/m² en infusión intravenosa de 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la información de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación Capecitabina Filaxis más docetaxel.

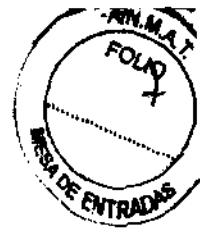
Cálculo de la dosis de Capecitabina Filaxis

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

Nivel de dosis 1250 mg/m ² (dos veces por día)					
	Dosis completa 1250 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

4
Dr. Vilmar Alessia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



4903

1,27-1,38	1650	1	3	1300	800
1,39-1,52	1800	2	3	1450	950
1,53-1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67-1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79-1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93-2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07-2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabla 2. Cálculo de la dosis reducida y estándar según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina Filaxis de 1000 mg/m².

Nivel de dosis 1000 mg/m ² (dos veces por día)					
Superficie corporal (m ²)	Dosis completa 1000 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
		150 mg	500 mg		
	Dosis por administración (mg)			Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27-1,38	1300	2	2	1000	600
1,39-1,52	1450	3	2	1100	750
1,53-1,66	1600	4	2	1200	800
1,67-1,78	1750	5	2	1300	800
1,79-1,92	1800	2	3	1400	900
1,93-2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07-2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Ajustes posológicos durante el tratamiento

Generales

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

Tabla 3. Esquema de reducción de dosis de Capecitabina Filaxis (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)

Marta Paula Bezzi
MARTA PAULA BEZZI
 Apoderada Legal

Liliana Alassia de Torres
Dra. Liliana Alassia de Torres
 Directora Técnica
 Laboratorios Filaxis S.A.



Grados de Toxicidad*	Cambio de dosis durante un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
• Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
• Grado 2		
- 1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	100%
- 2ª Aparición		75%
- 3ª Aparición		50%
- 4ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No se aplica
• Grado 3		
- 1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	75%
- 2ª Aparición		50%
- 3ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No se aplica
• Grado 4		
- 1ª Aparición	Interrumpir de forma permanente o Interrumpir hasta que remita a grados 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar el tratamiento	50%
- 2ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No se aplica

* Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTG) (versión 1), o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del Instituto Nacional Estadounidense del Cáncer (versión 3.0). Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, véase precauciones y advertencias.

Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ y/o recuento de trombocitos $<100 \times 10^9/L$ no deberán ser tratados con Capecitabina Filaxis. 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 Filaxis.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando Capecitabina Filaxis se emplea en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando Capecitabina Filaxis se utiliza en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se deben realizar según la Tabla 3 para Capecitabina Filaxis y de acuerdo con las instrucciones del prospecto del otro o de los otros agentes.

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, debido a Capecitabina Filaxis 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 las toxicidades observadas no están relacionadas con Capecitabina Filaxis, se debe continuar el

MARIA PAULA BEZZI
Abogada Legal

6
Dra. Lilianna Alassin de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

tratamiento con Capecitabina Filaxis y se debe ajustar la dosis del otro agente de acuerdo con lo indicado en el prospecto del mismo.

Si el tratamiento con otro u otros agentes debe ser interrumpido en forma permanente, el tratamiento con Capecitabina Filaxis puede reanudarse cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con capecitabina. Esta advertencia se aplica para todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando Capecitabina Filaxis se emplea de forma continua en combinación con otros agentes.

Estas modificaciones de las dosis por toxicidad cuando se emplea Capecitabina Filaxis de forma continua en combinación con otros agentes, se deben realizar de acuerdo con lo indicado en la tabla 3 para Capecitabina Filaxis y de acuerdo con lo indicado en el prospecto del o los otros agentes.

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

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 Filaxis está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina basal por debajo de 30 ml/min). La incidencia de reacciones adversas de Grados 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (*clearance* de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal moderada basal se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m²; en el caso que la dosis inicial sea de 1000 mg/m² no es necesaria una reducción de dosis.

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 3 se especifica el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento, el *clearance* de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Capecitabina Filaxis. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal rigen tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación.

Niños

No existen experiencias en niños menores de 18 años.

Ancianos

No se necesita ajuste inicial de dosis de Capecitabina Filaxis en monoterapia. Sin embargo, las reacciones adversas de Grados 3 ó 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 ancianos (\geq 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con 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 reacciones adversas 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. 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/m² dos

4903



veces por 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 1250 mg/m² dos veces por día.

- En combinación con irinotecán: para pacientes de 65 o más años tratados con la combinación de capecitabina con irinotecán se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m², dos veces por 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.
- 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.
- Si existen contraindicaciones para cualquiera de los otros agentes en el régimen combinado, este agente no debe ser empleado.

ADVERTENCIAS

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmoplantar). 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. La capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, efecto adverso que se ha observado en el 50% de los pacientes. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles líquidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (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. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (*véase Posología*).

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 (*véase Posología*).

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 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 al paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de Grados 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a Grado 1. Después del síndrome manopie de Grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B₆ (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se indica 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, disritmias, 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 antecedentes de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con capecitabina se han descrito arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, torsada de pointes y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca severa, 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 preexistentes.

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico: Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, metástasis cerebrales o neuropatía.

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 (RIN o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante.

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 capecitabina.

PRECAUCIONES

Interacciones con otras drogas

MARIA PAULA BEZZI
Acreditada Legal

Dr. Lilita Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

Los estudios de interacciones sólo 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 fenprocumón. Estas reacciones se producen en algunos días y hasta varios meses después de 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 RIN, 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 la cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse en 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 tomen fenitoína en forma concomitantemente con capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

Ácido fólico

Un estudio de combinación con capecitabina y ácido fólico (leucovorina) mostró que el ácido fólico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico: 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 fólico (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. Debe transcurrir por lo menos un período de 4 semanas de espera entre el final del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tales como la brivudina y el inicio 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. Se observó un leve 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).

Allopurinol

Se han registrado interacciones del 5-FU con allopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de allopurinol 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 (MTD) 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 MTD es de 2000 mg/m² por día, independientemente de que se siga un esquema continuo de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino

Cuando se administró capecitabina en combinación con oxaliplatino o 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.

Interacciones 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 disminuye el índice de absorción de capecitabina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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

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

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

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

Embarazo

No existen estudios sobre el uso de capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, se asume 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

4907



datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina está contraindicado 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.

Excreción en leche materna

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.

Empleo en pediatría

No existen experiencias en niños menores de 18 años.

Empleo en ancianos

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

Empleo en insuficiencia hepática

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

Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Empleo en 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.

Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas relacionadas con la administración de capecitabina provienen de los ensayos clínicos realizados en más de 3000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), fatiga,


MARÍA PAULA BEZZI
Apoderada Legal

12

Dr. Julianna Alaxia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Flixix S.A.

síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la disfunción renal en aquellos pacientes con función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Las reacciones adversas relacionadas con la administración de capecitabina se enumeran en la tabla 4 para capecitabina administrada en monoterapia y en la tabla 5 para capecitabina administrada con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

Para clasificar a las reacciones adversas en función de la frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en monoterapia

En la tabla 4 se incluyen las reacciones adversas asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1900 pacientes.

Las reacciones adversas se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

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 en monoterapia es comparable entre las poblaciones con cáncer de mama, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas descritas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuente <i>Todos los grados</i>	Poco frecuente <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>
Infecciones e infestaciones	-	Infección por herpes Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis Infección del tracto urinario Celulitis Amigdalitis Faringitis Candidiasis oral Gripe Gastroenteritis Infección fúngica Infección herpética Infección Absceso dental
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos) Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	-	-	Lipoma
	-	Neutropenia Anemia	Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica Aumento del índice normalizado internacional (RIN) / Tiempo prolongado de Protrombina
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Hipersensibilidad

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 Deterioro de la memoria Ataxia Síncope Trastornos del equilibrio Trastornos sensoriales Neuropatía periférica
Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Iritación ocular	Agudeza visual disminuida Diplopía
Trastornos del laberinto y oídos	-	-	Vértigo Dolor de oído
Trastornos cardíacos	-	-	Angina inestable Angina de pecho Isquemia miocárdica Fibrilación atrial Arritmia Taquicardia Taquicardia sinusal Paipitaciones
Trastornos vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda Hipertensión Petequias Hipotensión Rubor con sensación de calor Sensación de frío Periférico
Trastornos Mediastínicos, respiratorios y torácicos	-	Disnea Epistaxis Tos Rinorrea	Embolia pulmonar Neumotórax Hemoptisis Asma Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal Estreñimiento Dolor abdominal superior Dispepsia Flatulencia Boca seca	Obstrucción intestinal Ascitis Enteritis Gastritis Disfagia Dolor abdominal inferior Esofagitis Malestar abdominal Reflujo gastroesofágico Colitis Sangre en heces
Trastornos hepato biliares	-	Hiperbilirrubinemia/ Alteraciones en las pruebas de función hepática	Ictericia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Rash Alopecia Eritema Piel seca Prurito Hiperpigmentación cutánea Rash macular Descamación cutánea Dermatitis Trastornos de la	Úlcera cutánea Rash Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema palmar Edema del rostro Púrpura

		pigmentación Trastornos ungueales	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia	Edema de las articulaciones Dolor óseo Dolor facial Rigidez musculoesquelética Debilidad muscular
Trastornos urinarios y renales	-	-	Hidronefrosis Incontinencia urinaria Hematuria Nicturia Aumento de creatinina sanguínea
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	-	-	Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia	Pirexia Letargia Edema periférico Malestar Dolor torácico	Edema Escalofríos Sintomatología gripal Rigidez Aumento de la temperatura corporal
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos terapéuticos	-	-	Ampollas Sobredosificación

Capecitabina en terapia de combinación

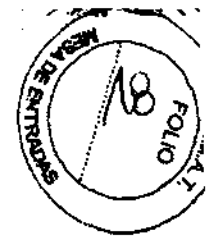
La Tabla 5 recoge aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Las reacciones adversas se han incorporado en el grupo de frecuencia apropiado (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 (Tabla 4). Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las reacciones adversas notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en los prospectos respectivos).

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con el agente de combinación (ej.: 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 reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación **que difieren** de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado **con una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>
Infecciones e infestaciones	-	Herpes zoster Infecciones del tracto urinario Candidiasis oral Infección del tracto respiratorio superior

4903



		Rinitis Gripe Infección* Herpes oral
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia* Leucopenia* Anemia* Fiebre neutropénica* Trombocitopenia	Depresión de médula ósea Neutropenia febril*
Trastornos del sistema inmunológico	-	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hiperglicemia
Trastornos psiquiátricos	-	Trastornos del sueño Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del gusto Parestesia y disestesia Neuropatía periférica Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia Cefalea	Neurotoxicidad Temblor Neuralgia Reacción de hipersensibilidad Hipoestesia
Trastornos oculares	Aumento de lagrimeo	Trastornos visuales Sequedad de ojos Dolor ocular Alteración visual Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	-	Zumbido en los oídos Hipoacusia
Trastornos cardíacos	-	Fibrilación atrial Isquemia cardíaca/infarto
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores Hipertensión Embolismo y trombosis*	Rubor Hipotensión Crisis hipertensiva Acaloramiento Flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta Disestesia faringea	Hipo Dolor faringo-laríngeo Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal Ulceración bucal Gastritis Distensión abdominal Enfermedad del reflujo gastroesofágico Dolor bucal Disfagia Hemorragia rectal Dolor en el tracto inferior del abdomen Disestesia oral Parestesia oral Hipoestesia oral Molestia abdominal
Trastornos hepatobiliares	-	Función hepática alterada
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia Alteración ungueal	Hiperhidrosis Rash eritematoso Urticaria Sudores nocturnos

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia Dolor de las extremidades	Dolor en la mandíbula Espasmos musculares Trismo Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	-	Hematuria Proteinuria Disminución del clearance de creatinina renal Disuria
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración	Pirexia Debilidad Letargia* Intolerancia a la temperatura	Inflamación de las mucosas Dolor en las extremidades Dolor Escalofríos Dolor torácico Síntomatología gripal Fiebre* Reacciones relacionadas con la infusión Reacciones en el lugar de inyección Dolor en el lugar de infusión Dolor en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	-	Contusión

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

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie

Para la dosis de capecitabina de 1250 mg/m² administrada dos veces por día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un grupo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1000 mg/m² administrada dos veces por día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

En un 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 85%: 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

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.

Cardiotoxicidad

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

Encefalopatía

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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 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 sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome manopie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

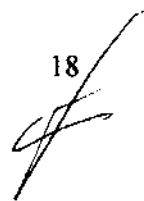
Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas Grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n= 268, versus 41% en leves n= 257 y 54% en moderados n= 59, respectivamente). 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.

Experiencia post-comercialización


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.



18

Dra. Eiliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



4903

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante los tratamientos post-comercialización:

- *Muy raras*: Estenosis del conducto lagrimal.
- *Muy raras*: Durante los ensayos clínicos y en la exposición post-comercialización se han comunicado casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica.

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 Gutierrez: (011) 4962 -6666 / 2247

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

PRESENTACIÓN

Comprimidos recubiertos de 150 mg en envase x 60 y 120.

Comprimidos recubiertos de 500 mg en envase x 60 y 120.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 25° C. Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 50891

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DK) Martínez, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica:

Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. En Química.

Fecha de última revisión:

MARIA PAULA BEZZI
Abogada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

19

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

4903



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Capecitabina Filaxis
Capecitabina
Comprimidos recubiertos 150 mg**

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 150 mg, Lactosa anhidra, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa, Celulosamicrocristalina Estearato de magnesio, OPADRAY®.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 25° C. Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50891

Laboratorios Filaxis S.A.
Panamá 2121, (B1640DK) Martínez, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica:
Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. En Química.

Lote:
Fecha de vencimiento:

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:
Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

1
Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.


4 9 0 1 3




PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Blister)

**Capecitabina Filaxis
Capecitabina
Comprimidos recubiertos 150 mg**

Lote:
Fecha de vencimiento:


MARIA PAULA BEZZI
Abogada Legal


Dra. Liliana Alassia² de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

4903



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Capecitabina Filaxis
Capecitabina
Comprimidos recubiertos 500 mg**

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 500 mg, Lactosa anhidra, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa, Celulosamicrocristalina Estearato de magnesio, DPADRAY®.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 25° C. Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50891

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DK) Martínez, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica:

Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. En Química.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:
Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

MARIA PAULA BEZZI
Acreditada Legal
S.A.

Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

4903



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (Blister)

Capecitabina Filaxis
Capecitabina
Comprimidos recubiertos 500 mg

Lote:
Fecha de vencimiento:

MARÍA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A

Dra. Lilianna Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.