



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84342457-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-84342457-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIBACINE / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / CAPECITABINA 500 mg; aprobada por Certificado N° 57.536.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LAFEDAR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VIBACINE / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / CAPECITABINA 500 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2021-87681988-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-87681875-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-87681624-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-87681755-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.536, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-84342457-APN-DGA#ANMAT

Js


Mbv

**VIBACINE**  
**CAPECITABINA 500 mg**  
Comprimidos recubiertos

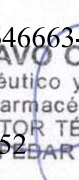
Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos

Lote N°: .....

Fecha de vencimiento: .....

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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84342457 ROT PRIM

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.17 09:33:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.17 09:33:37 -03:00

**VIBACINE**

**Capecitabina 500 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina Venta

Bajo Receta Archivada



Presentación: Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 500 mg

*Excipientes:* Lactosa monohidrato; Hidroxipropilmetilcelulosa; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Celulosa microcristalina; Opadry YS-1-7003 Blanco

Posología y Forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 45.436

**Director técnico:** Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. En Cs. Farmacéuticas.

**Lote N°:**.....

**Fecha de vencimiento:**....

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C

LAFEDAR S.A.  
Valentín Torra 4880  
(3100) Paraná  
Entre Ríos

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84342457 ROT SEC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.17 09:33:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.17 09:33:27 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### VIBACINE

CAPECITABINA 500 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

### FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene: Capecitabina 500 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 119,6 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6 mg; Croscarmelosa sódica 7mg; Estearato de magnesio 7,4 mg; Celulosa microcristalina c.s.p 740 mg. Cubierta: Opadry YS-1-7003 22,2 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático (antimetabolito).

Código ATC: L01BC06.

### INDICACIONES

VIBACINE está indicado

- el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).
- el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.
- el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.
- en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.
- indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades Farmacodinámicas

La Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que, por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver Propiedades farmacocinéticas). 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 mostro 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 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

### **Cáncer colorrectal y de colon**

#### Terapia adyuvante con VIBACINE en cáncer de colon

Los datos provenientes de un ensayo clínico Fase III, multicéntrico, randomizado, controlado (estudio XACT; M66001) realizados en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de VIBACINE para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon. En este estudio, se aleatorizaron 1.987 pacientes para ser tratados con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) o 5-FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina por vía IV seguidos de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas).

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

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA



La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de Capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se pre-especificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo; edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembriónico (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, Capecitabina demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencias libre de progresión (índice de riesgo 0,849 IC 95%: 0,739-0,976,  $p = 0,0212$ ), así como en términos de supervivencia global (índice de riesgo 0,828; IC 95%; 0,705-0,971,  $p = 0,0203$ ). En la actualidad, no existen datos acerca del uso de Capecitabina en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

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

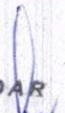
Los datos provenientes de dos ensayos clínicos Fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntrico y aleatorizados (SO14695; SO14796) apoyan el uso de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos estudios, se aleatorizaron 603 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de reposo, considerándose ciclos de 3 semanas).

Otros 604 pacientes se aleatorizaron en el tratamiento con 5-FU y leucovorina (régimen Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina IV seguido de un bolo IV de 5-Fu 425 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 5, cada 28 días). Los índices de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de investigador) fueron 25,7% (Capecitabina) versus 16,7% (régimen Mayo);  $p < 0,0002$ . La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (Capecitabina) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de supervivencia fue de 392 días (Capecitabina) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de Capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.

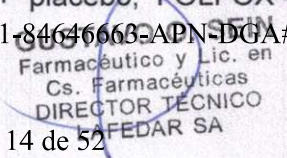
#### Terapia de combinación en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico

Los datos procedentes de un ensayo clínico Fase III (NO16966) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan en uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico. El ensayo tuvo dos etapas:

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

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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

placebo, XELOX + bevacizumab, y FOLFOX-4 + bevacizumab. En la tabla 1 se incluyen los distintos regímenes de tratamiento.

**Tabla 1:** Regímenes de tratamiento en el Ensayo NO16966 (CCRM)

|  | Tratamiento             | Dosis Inicial   | Esquema  |
|--|-------------------------|---|--|
| FOLFOX-4<br>o<br>FOLFOX-4 +<br>Bevacizumab                         | • Oxaliplatino          | • 85 mg/m <sup>2</sup> IV durante 2 hs.   | • Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas.   |
|  | • Leucovorina           | • 200 mg/m <sup>2</sup> IV durante 2 hs.  | • Leucovorina los Días 1 y 2, cada 2 semanas   |
|  | • 5-Fluorouracilo       | • 400 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo, seguido de 600 mg/m <sup>2</sup> IV durante 22 hs | • 5-Fluorouracilo IV bolo/infusión, administrado en Días 1 y 2, cada 2 semanas           |
|  | • Placebo o Bevacizumab | • 5 mg/Kg. IV durante 30-90 minutos.  | • Día 1, previo a FOLFOX-4 cada 2 semanas  |
| XELOX<br>o<br>XELOX +<br>Bevacizumab                               | • Oxaliplatino          | • 130 mg/m <sup>2</sup> IV durante 2 hs.  | • Oxaliplatino el día 1, cada 3 semanas  |
|  | • Capecitabina          | • 1000 mg/m <sup>2</sup> oral dos veces al día  | • Capecitabina oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso) |
|  | • Placebo o Bevacizumab | • 7,5 mg/Kg. IV durante 30-90 minutos   | • Día 1, previo a XELOX cada 3 semanas   |
| 5- Fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorina |                         |   |  |

En la comparación global realizada sobre la población de pacientes aptos y sobre la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad en términos de supervivencia libre de progresión de los brazos que contenían XELOX frente a los

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

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

brazos que contenían FOLFOX-4 (ver Tabla 2). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver Tabla 2). Se realizó un análisis exploratorio preespecífico comparando XELOX + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab.

En esta comparación por subgrupos de tratamiento, XELOX + bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 1,01; IC 97,5%: 0,84-1,22). El seguimiento medio en el momento de los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 1,5 años; los datos procedentes del análisis tras un año adicional de seguimiento también se han incluido en la Tabla 2. Sin embargo, el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento no confirmó los resultados del análisis general de supervivencia libre de progresión y del análisis de supervivencia global: El índice de riesgo (HR) de XELOX frente a FOLFOX-4 fue de 1,24 con un intervalo de confianza del 97,5% de 1,07 a 1,44. Aunque los análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas de régimen y el momento de la evaluación del tumor influyen en el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

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

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

|  |     |     |                  |
|--|-----|-----|------------------|
| ITT                                    | 244 | 259 | 1,01 (0,91;1,12) |
| <b>Parámetro: Supervivencia global</b> |     |     |                  |
| EPP                                    | 600 | 594 | 1,00 (0,88;1,13) |
| ITT                                    | 602 | 596 | 0,99 (0,88;1,12) |

\*EPP = Población de pacientes aptos; \*\*ITT = población por intención de tratar

Los datos de un ensayo Fase III (CAIRO) controlado y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina una dosis inicial de 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir tratamiento secuencial (n = 410) o tratamiento combinado (n = 410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m<sup>2</sup> en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1).

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

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

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo Fase II (AIO KRK 0604) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 115 pacientes para recibir tratamiento con Capecitabina en combinación con irinotecán (XELIR) y bevacizumab: Capecitabina (800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m<sup>2</sup> en infusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/Kg. en infusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron aleatorizadas para recibir tratamiento con Capecitabina en combinación con oxaliplatino + bevacizumab: Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en infusión durante 2 horas, el día 1 cada 3

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

semanas), y bevacizumab (7,5 mg/Kg en infusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población por intención de tratar fue de un 80% (XELIRI + bevacizumab) frente a un 74% (XELOX + bevacizumab). El índice de respuesta global (respuesta global + respuesta parcial) fue de un 45% (XELOX + bevacizumab) frente a un 47% (XELIRI + bevacizumab).

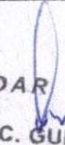
Terapia de combinación en el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico

Los datos procedentes de un ensayo clínico Fase III (NO16967) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento de primera línea, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con XELOX o FOLFOX-4.

Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), ver la Tabla 1. En la población por protocolo y en la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad de XELOX frente a FOLFOX-4 en término de supervivencia libre de progresión (ver Tabla 3). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 3). La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la Tabla 3 también se incluyen datos procedentes de los análisis realizados tras un período de seguimiento adicional de 6 meses.

**Tabla 3:** Resultados principales de eficacia en el análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16967.

| ANÁLISIS PRINCIPAL                                  |   |   |                  |
|---|---|---|------------------|
| XELOX<br>(PPP*: N = 251; ITT*: N = 313)             |   | FOLFOX-4<br>(PPP*: N = 252; ITT**: N = 314) |                  |
| Población   | Mediana del Tiempo hasta<br>Acontecimiento (Días) | HR<br>(IC del 95%)                          |                  |
| <b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b> |   |   |                  |
| PPP   | 154   | 168   | 1,03 (0,87;1,24) |
| ITT   | 144   | 146   | 0,97 (0,83;1,14) |
| <b>Parámetro: Supervivencia global</b>              |   |   |                  |
| PPP   | 388   | 401   | 1,07 (0,88;1,31) |
| ITT   | 363   | 382   | 1,03 (0,87;1,23) |

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

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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

| SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES                    |   |     |                  |
|---|---|-----|------------------|
| Población   | Mediana del Tiempo hasta Acondicionamiento (Días) |     | HR (IC del 95%)  |
| <b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b> |   |     |                  |
| PPP   | 154   | 166 | 1,03 (0,87;1,24) |
| ITT   | 144   | 146 | 0,97 (0,83;1,14) |
|   |   |     |                  |
| PPP   | 393   | 402 | 1,05 (0,88;1,27) |
| ITT   | 363   | 382 | 1,02 (0,86;1,21) |


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

### Cáncer gástrico avanzado

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

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

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

LAFEDAR S.A.  
  
 RICARDO C. GUMAREY  
 Presidente

IF-2021-84646663-APNHDGA#ANMAT

GUSTAVO C. BENE  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
 DIRECTOR TÉCNICO

-ECF: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> como bolo en el día 1, cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200mg/m<sup>2</sup> por día administrado como infusión continua a través de una vía central).

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

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

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

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

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

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

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

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

Un-meta análisis de seis ensayos clínicos (ensayos SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, ML17032) apoya la utilización de Capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3.097 pacientes tratados con regímenes que contienen Capecitabina y 3.074 pacientes tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 703 días (IC 95%; 671-745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían Capecitabina y de 683 días (IC 95%; 648-715) en los pacientes que fueron tratados con regímenes que contenían 5-FU. El índice de riesgo para la supervivencia global fue de 0,96 (IC 95%:0,90-1,02; p = 0,0489) indicando que los regímenes que contienen Capecitabina son superiores a los regímenes que contienen 5-FU.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA  
Página 20 de 52

## Cáncer de mama

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

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

La mediana de supervivencia fue de 442 días (Capecitabina + docetaxel) versus 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (Capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel solo);  $p = 0,0058$ . El tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue superior en el brazo tratado con la combinación Capecitabina + docetaxel ( $p < 0,0001$ ). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (Capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel solo).

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

Los datos provenientes de dos estudios clínicos Fase II multicéntrico apoyan el empleo de Capecitabina en monoterapia para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a los taxanos ni a un régimen de quimioterapia con antraciclinas o que no puedan ser tratados posteriormente con antraciclinas. En estos estudios, fueron tratados un total de 236 pacientes con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del investigador) fueron del 20% (primer estudio) y 25% (segundo estudio). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.

### **Generales**

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 de Grados 3 y 4 relacionadas con el

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

GUSTAVO CARTEA  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA  
Página 21 de 52



tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n = 268, versus 41% en leves n = 257 y 54% en moderados n = 59, respectivamente) (ver Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve, así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de  $\geq 60$  años tratados con Capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación Capecitabina más docetaxel, mostro una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves vinculadas con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con  $\geq 60$  años tratados con Capecitabina mas docetaxel tuvieron asimismo que abandonar el tratamiento en forma prematura debido a reacciones adversas, si se compara con pacientes menores de esa edad.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

La farmacocinética de Capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m<sup>2</sup>/día. Los parámetros de Capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-dioxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares.

El ABC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de Capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU en forma mayor que la proporción de dosis, debida a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

### **Absorción**

Después de la administración oral, la Capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente en forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la Capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor del ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m<sup>2</sup> en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub> en µg/ml) para Capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU Y FBAL fueron 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 y 5; 46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T<sub>máx</sub> en horas) fue 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 y 3,34. Los valores del ABC<sub>0 - a</sub> en µg.h/ml fueron 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 y 36; 3.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

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

Posteriormente, el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo (FUH<sub>2</sub>), el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidina rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la  $\beta$ -ureido-propionasa transforma el FUPA a  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL), la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de Capecitabina (*ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones*).

### Eliminación

La vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub> en horas) de Capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 y 3,23 respectivamente. Los metabolitos de la Capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de Capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57%

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidencia

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

#### Terapia combinada

Los estudios de Fase I para evaluar el efecto de Capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostraron que Capecitabina no afecta la farmacocinética de estos fármacos ( $C_{m\acute{a}x}$  y ABC) ni que estos alteran la farmacocinética del 5'-DFUR.

#### **Farmacocinética en poblaciones especiales**

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve o 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 produce el 50%) FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

#### Pacientes de edad avanzada

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos en la población, realizados en 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 en 15% de aumento en el ABC del FBAL). Este aumento se debe probablemente a un cambio en la función renal.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

GUSTAVO C. SERRA  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.

### Factores étnicos

Después de la administración oral de 825 mg/m<sup>2</sup> de Capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n = 18) tuvieron una C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> un 25% inferior a 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).

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de Capecitabina a macacos de Java y a ratones se asoció con efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinales, linfoides y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con Capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La Capecitabina no causó toxicidad hepática sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (por ejemplo, prolongación de los intervalos PR Y QT) en macacos de Java después de la administración intravenosa (100 mg/Kg), pero no así después de la administración oral repetida (1.379 mg/m<sup>2</sup>/día).

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

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogénesis efectuados en ratones se registró un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogénesis que guardaba relación con la dosis.

Con altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogénesis.

La Capecitabina no fue mutagénica *in vitro* para bacterias (test de Ames) o células de mamífero (ensayo de mutación genética 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*).

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

## POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

VIBACINE solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Los comprimidos de VIBACINE se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis reducida y estándar según la superficie corporal para dosis iniciales de VIBACINE de 1.250 mg/m<sup>2</sup> y 1.000 mg/m<sup>2</sup> se analiza en Tablas 4 y 5, respectivamente.

**Posología recomendada** (ver Características Farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas).

### Monoterapia

#### Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de VIBACINE 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 1.250 mg/m<sup>2</sup> administrados dos veces por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días, seguidos de un período de descanso de siete días.

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

### Tratamiento en combinación

#### Cáncer de colon, colorrectal y gástrico.

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de VIBACINE debe reducirse a 800 – 1.000 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un período de descanso de 7 días, o a 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día cuando se administra de forma continuada (ver Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas). La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de VIBACINE.

Para aquellos pacientes que reciban VIBACINE en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino.

#### Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de VIBACINE en el tratamiento del cáncer de mama metastático es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día durante 14 días seguido por un período de descanso de 7 días, combinada con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IE-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
GUSTAVO  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR S.A.  
Página 26 de 52

De acuerdo con la información de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como Dexametasona, se iniciara antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación Capecitabina más docetaxel.

### Cálculos de la dosis de VIBACINE

**Tabla 4:** Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de VIBACINE de 1.250 mg/m<sup>2</sup>.

| Nivel de dosis 1.250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces por día) |   |        |   |                               |  |
|--|---|--------|---|-------------------------------|--|
| Dosis Total<br>1.250 mg/m <sup>2</sup>                     | Numero 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%)<br>950 mg/m <sup>2</sup> |                               | Dosis reducida (50%) 625 mg/m <sup>2</sup> |
| Área corporal (m <sup>2</sup> )                            | Dosis por administración (mg)   | 150 mg | 50 mg   | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg)              |
| ≤1,26  | 1.500   | -      | 3   | 1.150                         | 800  |
| 1,27-1,38  | 1.650   | 1      | 3   | 1.300                         | 800  |
| 1,39-1,52  | 1.800   | 2      | 3   | 1.450                         | 950  |
| 1,53-1,66  | 2.000   | -      | 4   | 1.500                         | 1.000                                      |
| 1,67-1,78  | 2.150   | 1      | 4   | 1.650                         | 1.000                                      |
| 1,79-1,92  | 2.300   | 2      | 4   | 1.800                         | 1.150                                      |
| 1,93-2,06  | 2.500   | -      | 5   | 1.950                         | 1.300                                      |
| 2,07-2,18  | 2.650   | 1      | 5   | 2.000                         | 1.300                                      |
| ≥2,19  | 2.800   | 2      | 5   | 2.150                         | 1.450                                      |

**Tabla 5:** Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de VIBACINE de 1.000 mg/m<sup>2</sup>

| Nivel de dosis 1.250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces por día) |   |  |  |  |
|--|---|--|--|--|
| Dosis Total 1.000 mg/m <sup>2</sup>                        | Numero 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%)<br>750mg/m <sup>2</sup> | Dosis reducida (50%) 500 mg/m <sup>2</sup> |
|  |   |  |  |  |

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

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

| Área corporal (m <sup>2</sup> ) | Dosis por administración (mg) | 150 mg | 500 mg | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg) |
|---------------------------------|-------------------------------|--------|--------|-------------------------------|-------------------------------|
| ≤1,26                           | 1.150                         | 1      | 2      | 800                           | 600                           |
| 1,27-1,38                       | 1.300                         | 2      | 2      | 1.000                         | 600                           |
| 1,39-1,52                       | 1.450                         | 3      | 2      | 1.100                         | 750                           |
| 1,53-1,66                       | 1.600                         | 4      | 2      | 1.200                         | 800                           |
| 1,67-1,78                       | 1.750                         | 5      | 2      | 1.300                         | 800                           |
| 1,79-1,92                       | 1.800                         | 2      | 3      | 1.400                         | 900                           |
| 1,93-2,06                       | 2.000                         | -      | 4      | 1.500                         | 1.000                         |
| 2,07-2,18                       | 2.150                         | 1      | 4      | 1.600                         | 1.050                         |
| ≥2,19                           | 2.500                         | 2      | 4      | 1.750                         | 1.100                         |

### Ajustes posológicos durante el tratamiento

#### Generales

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

**Tabla 6:** Pauta de Reducción de dosis de Capecitabina (Ciclo de 3 semanas o Tratamiento continuo)

| Grados de Toxicidad NCIC* | Cambios de dosis durante un ciclo de tratamiento | Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial) |
|---------------------------|--|--|
| <b>Grado 1</b>            | Mantener el nivel de dosis                       | Mantener el nivel de dosis                                       |
| <b>Grado 2</b>            |  |  |
| -1ª Aparición 100%        | Interrumpir hasta que remita a grados 0-1        | 100%   |

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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
 GUSTAVO O. SEIN  
 Farmacéutico y Es. D.  
 Cs. Farmacéuticas  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 LAFEDAR SA

|                           |  |              |
|---------------------------|--|--------------|
| -2 <sup>a</sup> Aparición | Interrumpir hasta que remita a grados 0-1  | 75%          |
| -3 <sup>a</sup> Aparición | Interrumpir hasta que remita a grados 0-1  | 50%          |
| -4 <sup>a</sup> Aparición | Interrumpir el tratamiento de forma permanente   | No se aplica |
| <b>Grado 3</b>            |  |              |
| -1 <sup>a</sup> Aparición | Interrumpir hasta que remita a grados 0-1  | 75%          |
| -2 <sup>a</sup> Aparición | Interrumpir hasta que remita a grados 0-1  | 50%          |
| -3 <sup>a</sup> Aparición | Interrumpir el tratamiento de forma permanente   | No se aplica |
| <b>Grado 4</b>            |  |              |
| -1 <sup>a</sup> Aparición | Interrumpir en forma permanente o interrumpir hasta que remita a grados 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar | 50%          |
| -2 <sup>a</sup> Aparición | Interrumpir de forma permanente  | No se aplica |

\*Se usaron 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, ver 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 VIBACINE. 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 VIBACINE.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando VIBACINE se emplea en 3 ciclos semanales en combinación con otros agentes.

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza VIBACINE en 3 ciclos semanales en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo con la

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF=2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
GUSTAVO O. OLIVERA  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 29 de 52



Tabla 6 para VIBACINE y conforme con las instrucciones del prospecto de envase del otro agente.

Si al comenzar el ciclo de tratamiento, se considera necesario demorar la administración de VIBACINE o de otro agente, se retrasará entonces el tratamiento con ambos medicamentos hasta que se cumplan las condiciones para reanudar la terapia con ambos fármacos.

Durante un ciclo de tratamiento para estas toxicidades consideradas por el médico tratante como no relacionadas con VIBACINE, se continuara con VIBACINE y se debe ajustar la dosis del otro agente según el correspondiente prospecto de envase.

Si el tratamiento con otro u otros agentes deben ser suspendido en forma permanente, se podrá reanudar el tratamiento con VIBACINE puede reanudarse cuando las condiciones para ello lo permitan. Esta advertencia se aplica para todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales. Si el medico considera con un efecto toxico carece de gravedad o no pone en peligro la vida (por ejemplo, alopecia, disgeusia, lesiones ungueales), podrá continuar con la misma dosis, sin reducción o interrupción.

#### Modificaciones de dosis por toxicidad cuando VIBACINE se emplea continuamente en combinación con otros agentes

Estas modificaciones deben realizarse de acuerdo con la Tabla 6 para VIBACINE y según el prospecto de envase de los otros agentes.

### **Ajustes posológicos en población especiales**

#### Insuficiencia Hepática

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

#### Insuficiencia renal

VIBACINE está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina basal por debajo de 30 ml/min. [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de Grados 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal de 30-50 ml/min.) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada, no es necesaria una reducción de la dosis inicial de 1.000 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal basal leve (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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
GUSTAVO J. CEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 30 de 52

rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de Grados 2, 3 o 4 durante el tratamiento; en la Tabla 6 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 VIBACINE. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal rigen tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también "Pacientes de edad avanzada").

No existen experiencias en niños menores de 18 años.

#### Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis de VIBACINE en monoterapia. Sin embargo las reacciones adversas de Grados 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes  $\geq$  de 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando VIBACINE 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 o 4 relacionados con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (ver Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas). Para pacientes de 60 años o mayores de esa edad se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de VIBACINE al 75% (950 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes mayores de 60 años tratados con una dosis inicial reducida de VIBACINE en combinación con docetaxel, la dosis de VIBACINE podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

#### Población pediátrica

No hay uso relevante de Capecitabina en la población pediátrica en las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama.

#### Forma de administración

Vía oral

Los comprimidos de Capecitabina se toman por vía oral y deben tragarse enteros en los 30 minutos después de una comida.

Los comprimidos no deben triturarse ni dividirse.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
GUSTAVO REIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA  
Página 31 de 52

## 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 creatina 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.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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

Diarrea: VIBACINE puede inducir la aparición de diarrea, esta circunstancia se ha observado en el 50% de los pacientes. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles líquidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (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 mal absorción, y diarrea de Grado 4 como un aumento de  $\geq 10$  deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizara según sea necesario (*ver Posología y formas de administración*)

Deshidratación: la deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. Si se observa una deshidratación de Grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con VIBACINE y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

GUSTAVO A. SIDA  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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 (*ver Posología y formas de administración*).

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 fuerte malestar que causa en la paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de Grados 2 o 3 se debe interrumpir la administración de VIBACINE hasta que desaparezca el efecto o disminuya la intensidad de Grado 1. Después del síndrome mano-pie de Grado 3, las dosis posteriores de VIBACINE deben disminuirse. Cuando VIBACINE 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 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, disritmias, shock carcinogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con VIBACINE se han descrito arritmias cardíacas, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (*ver Reacciones Adversas*).

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

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA  
Página 33 de 52

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

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 VIBACINE y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulantes (ver *Interacciones.*)

Insuficiencia Hepática: En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de VIBACINE en casos de disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas.

Se debe interrumpir la administración de VIBACINE si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina  $>3,0 \times \text{ULN}$  o de las aminotransferencias hepáticas (ALT, AST) de  $>2,5 \times \text{ULN}$ . El tratamiento con VIBACINE en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta  $\leq 3,0 \times \text{ULN}$  o las aminotransferencias hepáticas disminuyen hasta  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ . Para el tratamiento combinado de VIBACINE más docetaxel, ver también *Posología y formas de administración.*

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

Brivudina: No debe ser administrada concomitantemente con Capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con Capecitabina. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de Capecitabina (ver *Contraindicaciones e Interacción con Otros Medicamentos*). En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con Capecitabina, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de Capecitabina. Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

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 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  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ .

#### Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

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

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

#### *Deficiencia completa de DPD*

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

#### *Deficiencia parcial de DPD*

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

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

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

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Complicaciones oftalmológicas: Los pacientes deben ser

cuidadosamente monitorizados para ver las complicaciones oftalmológicas tales como

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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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

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

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

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

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

### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

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

Se desconoce si VIBACINE 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 VIBACINE.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas que se consideraron como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de VIBACINE proviene de los ensayos clínicos realizados en más de 3.000 pacientes con VIBACINE en monoterapia (en terapia adyuvante del cáncer de colon, en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de mama metastásico) con VIBACINE en combinación con docetaxel en cáncer de mama metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, con VIBACINE en combinación con oxiplatino con o sin bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico y

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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



con VIBACINE es combinación con varios agentes en cáncer gástrico avanzado. Los datos de seguridad obtenidos de la población de los estudios clínicos para monoterapia y en terapia combinada se presentan en esta sección. A continuación se recoge la experiencia poscomercialización. En Características Farmacológicas-Propiedades se detallan los principales ensayos realizados, incluyendo el diseño de los mismos y los resultados de eficacia.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar).

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

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

#### **VIBACINE en monoterapia**

Los datos de seguridad de VIBACINE en monoterapia se obtuvieron de más de 1.900 pacientes. En la Tabla 7 se detallan los efectos adversos de la monoterapia con VIBACINE provenientes de tres ensayos clínicos principales en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico.

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

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

**Tabla 7:** Resumen de lo efectos adversos descritos en pacientes tratados con VIBACINE en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal Metastásico


| Sistema Corporal | Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ) | Frecuente ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) | Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ , $< 1,100$ ) | Raras/ Muy raras |
|------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---|------------------|
|------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---|------------------|

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidencia

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

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

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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

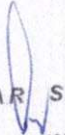
|   |          |   |  |  |
|---|----------|---|--|--|
| <b>inmunológico</b>                           |          |   |  |  |
| <b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b> | Anorexia | Deshidratación<br>Disminución del apetito<br>Disminución del peso | Diabetes<br>Hipopotasemia<br>Trastornos del apetito<br>Malnutrición<br>Hipertrigliceridemia  |  |
| <b>Trastornos Psiquiátricos</b>               | -        | Insomnio<br>Depresión   | Estado de confusión<br>Ataque de pánico<br>Humor deprimido<br>Disminución de la libido   |  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>        | -        | Cefalea<br>Letargia<br>Vértigo<br>Parestesia<br>Disgeusia         | Afasia<br>Alteración de la memoria<br>Ataxia<br>Síncope<br>Trastorno del equilibrio<br>Trastornos sensoriales<br>Neuropatía periférica | Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)   |
| <b>Trastornos oculares</b>                    | -        | Aumento del lagrimeo<br>Conjuntivitis<br>Irritación ocular        | Agudeza visual disminuida<br>Diplopía  | Estenosis del conducto lacrimal (rara)<br>Alteración corneal (rara)<br>Queratitis (rara)<br>Queratitis puntiforme (rara) |
| <b>Trastornos del laberinto y oídos</b>       | -        | -   | Vértigo<br>Dolor de oídos  |  |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                   | -        | -   | Angina inestable<br>Angina de pecho  | Fibrilación ventricular (rara)   |

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

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

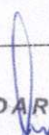
|   |   |  |  |   |
|---|---|--|--|---|
|   |   |  | Isquemia miocárdica<br>Fibrilación atrial<br>Arritmias<br>Taquicardia<br>Taquicardia sinusal<br>Palpitaciones  | Prolongación QT (rara)<br>Torsade de pointes (rara)<br>Bradicardia (rara)<br>Vasoespasma (rara) |
| <b>Trastornos vasculares</b>                              | -   | Tromboflebitis   | Trombosis venosa profunda<br>Hipertensión<br>Petequias<br>Hipotensión<br>Rubor con sensación de calor<br>Sensación de frío periférico  |   |
| <b>Trastornos mediastínicos respiratorios y torácicos</b> | -   | Disnea<br>Epistaxis<br>Tos<br>Rinorrea   | Embolia pulmonar<br>Neumotórax<br>Hemoptisis<br>Asma<br>Disnea de esfuerzo   |   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                      | Diarrea<br>Vómitos<br>Nauseas<br>Estomatitis<br>Dolor abdominal | Hemorragias gastrointestinales<br>Estreñimiento<br>Dolor abdominal superior<br>Dispepsia<br>Flatulencia<br>Boca seca | Obstrucción intestinal<br>Ascitis<br>Enteritis<br>Gastritis<br>Disfagia<br>Dolor abdominal inferior<br>Esofagitis<br>Malestar abdominal<br>Reflujo gastroesofágico<br>Colitis<br>Sangre en las Heces |   |

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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

84646663-APN-DGA#ANMAT  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 LAFEDAR SA

|  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|---|
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                             | -  | Hiperbilirrubinemia/bilirrubina Sanguínea/aumento de la bilirrubina sanguínea  | Ictericia  | Insuficiencia hepática (rara)<br>Hepatitis colestásica (rara)   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>         | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (**) | Rash<br>Alopecia<br>Eritema<br>Piel seca<br>Prurito<br>Hiperpigmentación cutánea<br>Rash macular<br>Descamación cutánea<br>Dermatitis<br>Trastornos de la pigmentación<br>Trastornos ungueales | Úlcera cutánea<br>Rash<br>Urticaria<br>Reacción de fotosensibilidad<br>Eritema palmar<br>Hinchazón del rostro<br>Púrpura | Lupus eritematoso cutáneo (rara)<br>Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara) |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b> | -  | Dolor en las extremidades<br>Dolor de espalda<br>Artralgia   | Hinchazón de las articulaciones<br>Dolor Óseo<br>Dolor facial<br>Rigidez musculoesquelética<br>Debilidad muscular        |   |
| <b>Trastornos urinarios y renales</b>                        | -  | -  | Hidronefrosis<br>Incontinencia urinaria<br>Hematuria<br>Nicturia<br>Aumento de la  |   |

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

IF-2021-84646663/APN-DGA#ANMAT

**8456**  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
**DIRECTOR TÉCNICO**  
 LAFEDAR SA

|  |                   |   |   |  |
|--|-------------------|---|---|--|
|  |                   |   | creatinina<br>sanguínea   |  |
| Trastornos<br>memoriales y<br>del sistema<br>reproductivo                          | -                 | -   | Hemorragia vaginal  |  |
| Trastornos<br>generales y<br>condiciones<br>en el lugar de<br>la<br>administración | Fatiga<br>Astenia | Pirexia<br>Letargia<br>Edema<br>periférico<br>Malestar<br>Dolor torácico<br>No-cardíaco | Edema<br>Escalofríos<br>Sintomatología<br>gripal<br>Rigidez<br>Aumento de la<br>temperatura<br>corporal |  |

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

#### VIBACINE en terapia de combinación

La Tabla 8 recogen aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de Capecitabina con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Las reacciones adversas se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (muy Frecuente o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia (ver Tabla 7). Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación con Capecitabina concuerdan con las reacciones adversas notificadas con Capecitabina en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente)

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

**Tabla 8:** Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se ha observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en monoterapia


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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| <b>sistema nervioso</b>                                   | Parestesia y<br>Disestesia<br>Neuropatía periférica<br>Neuropatía periférica sensitiva<br>Disgeusia<br>cefalea | Temblor<br>Neuralgia<br>Reacción de hipersensibilidad<br>Hipoestesia   |  |
| <b>Trastornos oculares</b>                                | Aumento del lagrimeo   | Trastornos visuales<br>Ojo seco<br>Dolor ocular<br>Alteración visual<br>Visión borrosa                                     |  |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                | -  | Zumbidos en los oídos<br>Hipoacusia  |  |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                               | -  | Fibrilación atrial<br>Isquemia cardíaca/infarto  |  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                              | Edema de las extremidades inferiores<br>Hipertensión<br>Embolismo y trombosis (*)                              | Rubor<br>Hipotensión<br>Crisis hipertensiva<br>Acaloramiento<br>flebitis   |  |
| <b>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos</b> | Dolor en la garganta<br>Disestesia faríngea  | Hipo<br>Dolor faringolaríngeo<br>Disfonía  |  |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                      | Estreñimiento<br>Dispepsia   | Hemorragia del tracto superior gastrointestinal<br>Ulceración bucal<br>Gastritis<br>Distensión abdominal<br>Enfermedad del |  |

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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

**GUSTAVO D. SEM**  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
**DIRECTOR TÉCNICO**  
 LAFEDAR SA



|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  |   | reflujo<br>gastroesofágico<br>Dolor bucal<br>Disfagia<br>Hemorragia rectal<br>Dolor en el tracto inferior del abdomen<br>Disestesia oral<br>Molestia abdominal |  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>   | -   | Función hepática alterada  |  |
| <b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>   | Alopecia<br>Alteración ungueal                    | Hiperhidrosis<br>Rash eritematoso<br>Urticaria<br>Sudores nocturnos  |  |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                                | Mialgia<br>Artralgia<br>Dolor en las extremidades | Dolor de mandíbula<br>Espasmos musculares<br>Trismo<br>Debilidad muscular  |  |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>  | -   | Hematuria<br>Proteinuria<br>Disminución del aclaramiento renal de creatinina<br>Disuria  | Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara) |
| <b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.</b> | -   | Contusión  |  |

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

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

**GUSTAVO O. SEIN**  
IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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

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

Para la dosis de Capecitabina de 1250 mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con Capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un brazo de Capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de Capecitabina de 1000mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con Capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia o Capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con Capecitabina [IC del 95%: 201 - 288]. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de Capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de Capecitabina (0,1\* kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1).

### Diarrea (ver Advertencias y precauciones)

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

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de Capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento en la dosis acumulada de Capecitabina (0,1\*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

LAFEDAR S.A.  
RICARDO O. GUIMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

### Cardiotoxicidad (ver Advertencias y precauciones)

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

### Encefalopatía

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

### Poblaciones especiales

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

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

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

### Sexo

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

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

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

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

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

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

### Anticoagulantes derivados de la cumarina

Se ha observado alteraciones de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con VIBACINE concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con VIBACINE y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con VIBACINE. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con VIBACINE aumento el ABC de la S-warfarina un 75% 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 1 A2 y 3 A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de la cumarina concomitantemente con VIBACINE deben monitorizarse en forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustara 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 VIBACINE con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína en forma concomitantemente con VIBACINE para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

### Ácido fólico

Un estudio de combinación con VIBACINE y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de VIBACINE y

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de VIBACINE y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico: la dosis máxima tolerada (DMT) de VIBACINE en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> por día, mientras que es de sólo 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se combina con ácido 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 fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, VIBACINE no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la Brivudina (*ver Contraindicaciones*).

#### Antiácidos

Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de Capecitabina. Se observó un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de Capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

#### Alopurinol

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

#### Interacciones con citocromo P-450

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

#### Interferón alfa

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

#### Radioterapia

La dosis máxima tolerada (MTD) de VIBACINE en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD es de 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día, independientemente de que se siga un esquema continuo de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

#### Oxaliplatino

Cuando se administró Capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente

LAFEDAR S.A.  
RICARDO G. GUIMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

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

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 VIBACINE dentro de los 30 minutos después de cada comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar VIBACINE con alimentos.

La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de Capecitabina (*ver características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

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

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

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

### **PRESENTACIÓN**

Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN:** En su envase original. Entre 15°C y 30°C.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

**Certificado N°:** 57.536

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
GUSTAVO A. REIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

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

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

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

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

**LAFEDAR S.A.**

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

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

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

**GUSTAVO O. SEIN**  
IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

**Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84342457 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.17 09:32:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.17 09:33:01 -03:00



**PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente**

**VIBACINE**  
**CAPECITABINA 500 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

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

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

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

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

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

**¿QUÉ CONTIENE VIBACINE?**

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 500 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Estearato de Magnesio, Celulosa microcristalina, Opadry YS-1-7003.

**¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE USA VIBACINE?**

VIBACINE es un medicamento que pertenece al grupo de los denominados agentes citostáticos, los cuales inhiben el crecimiento de las células cancerígenas. VIBACINE es transformado en el organismo a 5-fluorouracilo (5-FU). En algunos pacientes con cáncer de colon, recto o mama, el 5-FU detiene el crecimiento de las células cancerígenas y disminuye el tamaño del tumor.

VIBACINE es usado para tratar:

-cáncer de colon después de cirugía.

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

GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico  
IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA

- cáncer de colon o recto (cáncer colorectal) que se ha extendido a otras partes del cuerpo (cáncer colorrectal metastásico).
- cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.
- cáncer de mama que se ha extendido a otras partes del cuerpo (cáncer de mama metastásico) en combinación con otro medicamento denominado docetaxel.
- cáncer de mama que se ha extendido a otras partes del cuerpo (cáncer de mama metastásico) y que no ha presentado una mejora después de ser tratado con medicamentos tales como paclitaxel o antraciclinas.

### **¿QUÉ PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR VIBACINE?**


NO USE este medicamento y comuníquese a su médico si usted:

- es alérgico a la Capecitabina o a otros componentes del comprimido.
- es alérgico al 5-fluorouracilo.
- si está embarazada, este medicamento puede dañar a su bebé.
- si está amamantando, este medicamento puede pasar a la leche materna y dañar a su bebé.
- presenta deficiencia de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- presenta antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con medicamentos del tipo fluoropirimidinas.
- si tiene niveles bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia)
- si tiene enfermedades graves del hígado o riñón

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

Consulte a su médico si usted:

- tiene problemas en la sangre.
- presenta problemas de riñón.
- presenta problemas de hígado.
- presenta problemas de corazón, ya que podría tener efectos adversos relacionados con su corazón.
- se encuentra tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos tales como: anticoagulantes del tipo warfarina, fenitoína (anticonvulsivante), ácido fólico, antivirales del tipo sorivudina, antiácidos, alopurinol (antigotoso).
- si padece o ha padecido problemas de corazón (por ejemplo, un latido irregular) o dolores en el pecho y espalda provocado por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre en el corazón.

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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT


**GUSTAVO G. SERRA**  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 LAFEDAR SA

- si padece enfermedades del cerebro (por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro o daño en los nervios (neuropatía))
- si tiene desequilibrio del calcio (ver en los análisis de sangre)
- si padece diabetes
- si tiene diarrea
- si está deshidratado o llega a deshidratarse.
- si tiene antecedentes de problemas en los ojos, ya que necesitará una monitorización adicional de los ojos.
- si tiene una reacción grave en la piel.
- si sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- si es familiar de una persona con deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

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

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

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

LAFEDAR S.A.  
  
 RICARDO C. GUIMAREY  
 Presidente

GUSTAVO O. SEIN  
 Cs. Farmacéuticas  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 LAFEDAR SA

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

**No debe tomar BRIVUDINA (un medicamento antirretroviral para el tratamiento de herpes zoster o varicela) al mismo tiempo que recibe tratamiento con Capecitabina (incluyendo cualquier periodo de descanso cuando no está tomando ningún comprimidos de Capecitabina)**  
**Si ha tomado BRIVUDINA debe esperar al menos 4 semanas después de acabar Brivudina antes de empezar a tomar Capecitabina.**

### **Niños y adolescentes**

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

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

VIBACINE puede causar mareos, fatiga, náuseas. Debe tomar este medicamento 30 minutos después de haber comido.

### **EMBARAZO Y LACTANCIA**

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

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

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


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

### **CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS**

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

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

Como todos los medicamentos, VIBACINE puede causarle efectos no deseados.

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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
Página 6 de 52 SA

**ATENCIÓN: Comunique a su médico si usted nota alguno de los siguientes efectos adversos**, ya sea que se encuentre en la lista que sigue o que no esté allí:

-diarrea, náuseas, vómitos, llagas en boca y garganta (estomatitis), dolor abdominal, malestar estomacal, constipación, pérdida de apetito, deshidratación, infección y angioedema.

-síndrome mano-pie (hormigueo, adormecimiento, dolor, hinchazón y enrojecimiento en palmas de las manos y plantas de los pies), erupción, sequedad, picazón de la piel, problemas en las uñas y pérdida de cabello.

-cansancio, debilidad, mareo, dolor de cabeza, fiebre, dolor (incluyendo dolor de pecho, espalda, articulaciones y músculos), problemas para dormir, alteraciones del gusto.

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

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

- dolor abdominal,
- reacción cutánea, piel seca o picor,
- cansancio,
- pérdida de apetito (anorexia).

**Otros efectos adversos son:**

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

- disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (observado en los análisis)
- deshidratación, pérdida de peso,
- falta de sueño (insomnio), depresión,
- dolor de cabeza, somnolencia, mareo, sensación anómala en la piel (sensación de hormigueo o entumecimiento), alteraciones del gusto,
- irritación ocular, aumento de lágrimas, enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis)
- inflamación de las venas (tromboflebitis),
- dificultad para respirar, hemorragias nasales, tos, moqueo nasal,
- herpes labial u otras infecciones por otros herpes,
- infecciones de los pulmones u vías respiratorias (p. ej. neumonía o bronquitis),
- hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen indigestión, gases (aumento de las flatulencias), sequedad de boca,

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUIMAREY  
Presidente


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

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

- sarpullidos en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón (prurito), cambio de color de la piel, pérdida de piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas,
- dolor en las articulaciones o en las extremidades, pecho o espalda,
- fiebre, hinchazón en las extremidades, sensación de malestar
- problemas con la función del hígado (visto en los análisis de sangre) y aumento de bilirrubina en sangre (excretada por el hígado).
- disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre,
- dolor neuropático,
- pitido o zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición,
- inflamación de las venas,
- hipo, cambio en la voz,
- dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor de la mandíbula,
- sudoración, sudores nocturnos,
- espasmos musculares,
- dificultad para orinar, sangre o proteínas en la orina,
- moratones o reacciones en el lugar de la inyección (causadas por los medicamentos en inyección al mismo tiempo)

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

- infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel, infecciones en la nariz y garganta, infecciones por hongos (incluyendo los de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales.
- inflamación de la piel (lipomas),
- disminución de las células sanguíneas incluidas las plaquetas, dilución en sangre(visto en los análisis)
- alergias,
- diabetes, disminución de potasio en sangre, malnutrición, incremento de triglicéridos en sangre,
- estado de confusión, ataques de pánico, depresión, disminución de la libido,
- dificultad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastornos del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y problemas de sensibilidad
- visión borrosa o doble,
- vértigo, dolor de oídos.
- latidos irregulares del corazón y palpitaciones (arritmias), dolor en el pecho y ataque al corazón (infarto),

LAFEDAR S.A.  
  
 RICARDO C. GUIMAREY  
 Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT

JUSTAVO O. SEIN  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
 INGENIERO TECNICO  
 LAFEDAR SA


- formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, tensión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías, manchas moradas en la piel
- formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, disnea de esfuerzo,
- obstrucción intestinal, acumulación de líquido en el abdomen, inflamación del intestino delgado o grueso, del estómago o del esófago, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, acidez (reflujo de comida del estómago), sangre en las heces,
- ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos)
- úlcera cutánea y ampollas, reacción de la piel con la luz solar, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara
- hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor óseo, debilidad o rigidez muscular,
- acumulación de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de micción durante la noche, incontinencia, sangre en orina, mayor creatinina en sangre (signo de disfunción renal)
- sangrado inhabitual de la vagina
- hinchazón (edema), escalofríos y rigidez.

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

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

- estrechamiento u obstrucción del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal),
- fallo hepático,
- inflamación que da lugar a disfunción u obstrucción de la secreción de bilis (hepatitis colestásica),
- cambios específicos en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT),
- ciertos tipos de arritmias (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia),
- inflamación de los ojos que causa dolor ocular y posibles problemas de visión,
- inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas debido a una enfermedad del sistema inmunológico.
- angioedema (hinchazón principalmente de la cara, los labios, la lengua o la garganta, picor y erupciones)

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

LAFEDAR S.A.  
  
 RICARDO C. GUIMAREY  
 Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
 GUSTAVO O. SEIN  
 Farmacéutico y Lic. en  
 Cs. Farmacéuticas  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 LAFEDAR S.A.  
 Página 9 de 52

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

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

Tome este medicamento por boca, con suficiente agua, dentro de los 30 minutos siguientes a una comida siguiendo exactamente las indicaciones de su médico. VIBACINE usualmente debe tomarse dos veces al día, por la mañana y por la noche. VIBACINE usualmente se toma por 14 días seguidos de un período de descanso de 7 días (sin tomar el medicamento), en un ciclo de 21 días. Su médico le indicará cuántos ciclos de tratamiento usted necesita.

La dosificación dependerá de su afección médica y respuesta al tratamiento.

### **Si usted olvida de tomar una dosis**

- NO tome una dosis extra. Espere hasta la próxima dosis y tómela normalmente.
- Si no está seguro de cómo actuar consulte a su médico y/o farmacéutico.

### **Si interrumpe el tratamiento con Capecitabina Kern Pharma**

La finalización del tratamiento con Capecitabina no produce efectos adversos. En caso de que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (conteniendo p. ej. cenocumarol), la finalización del tratamiento con este medicamento puede requerir que su médico ajuste las dosis del anticoagulante. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **FORMA DE CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original. Entre 15°C y 30°C.

### **PRESENTACIÓN**

Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

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

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

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

4962-6666/2247. 0800-444869441.

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

LAFEDAR S.A.  
RICARDO C. GUMAREY  
Presidente

IF-2021-84646663-APN-DGA#ANMAT  
GUSTAVO O. SEIN  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA



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

**¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?**

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

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

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

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

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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.536

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

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

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

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

IF-2024-84646663-APN-DGA#ANMAT  
**GUSTAVO O. SEIN**  
Farmacéutico y Lic. en  
Cs. Farmacéuticas  
DIRECTOR TÉCNICO  
LAFEDAR SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-84342457 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.09.17 09:33:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.17 09:33:14 -03:00