

## DISPOSICIÓN N° 13763



BUENOS AIRES, 20 DE DICIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000412-15-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

## DISPOSICIÓN N° 13763



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 13763



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial CAPECITABINA CELNOVA y nombre/s genérico/s CAPECITABINA , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 18/11/2015 15:54:15, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 18/11/2015 15:54:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 18/11/2015 15:54:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 18/11/2015 15:54:15 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la

## DISPOSICIÓN N° 13763



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000412-15-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## PROYECTO DE PROSPECTO

### CAPECITABINA CELNOVA CAPECITABINA 500 mg Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

#### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500,00 mg
Lactosa Monohidrato	63,00 mg
Celulosa Microcristalina	34,00 mg
Croscarmelosa Sódica	31,00 mg
Estearato de Magnesio	13,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	5,00 mg
Povidona K30	18,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	6,00 mg
Alcohol Polivinílico	8,00 mg
Dióxido de Titanio	5,00 mg
Polietilenglicol	4,04 mg
Talco	2,96 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Citostático – antimetabolito (ATC: L01BC06)

#### INDICACIONES:

- Para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).
- Para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.
- En el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.
- En combinación con docetaxel, 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.
- 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 incluyó una antraciclina, o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclina.

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

### ***Propiedades Farmacodinámicas***

La Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (véase *Características Farmacológicas – 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 (*upregulation*) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

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

### ***Propiedades farmacocinéticas***

La farmacocinética de Capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3514 mg/m<sup>2</sup>/día. Los parámetros de Capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El ABC de 5-FU aumento 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, Capecitabina 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 1250 mg/m<sup>2</sup> en el día 14 administrada después de ingerir 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-∞</sub> en µg.h/ml fueron 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

### ***Distribución***

Los estudios *in vitro* publicados 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 albumina, 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 entre los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (rango entre 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue de 21,4 (rango de 3,9 a 59,9, n=8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue de 8,9 (rango entre 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 estudios inmunohistoquímicos publicados, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

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

## *Eliminación*

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

## *Terapia combinada*

Los estudios de Fase I publicados, 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 ( $C_{max}$  y ABC) ni que estos alteran la farmacocinética del 5'-DFUR.

## *Farmacocinética en poblaciones especiales*

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

En pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de Capecitabina y la exposición a 5-FU puede

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con cáncer con insuficiencia renal 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 sistemática a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando el clearance de creatinina se reduce el 50%) y a FBAL (114% de aumento en el ABC cuando el clearance de creatinina se reduce el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

#### *Ancianos*

Sobre la base de análisis farmacocinéticos en la población publicados, 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 ascendió con la edad (20% de incremento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Estos valores se deben probablemente a un cambio en la función renal.

#### *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>max</sub> alrededor de un 36% inferior, y un ABC un 24% menor de Capecitabina, que los pacientes caucásicos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron además una C<sub>max</sub> un 25% inferior y un ABC un 34% menor de FBAL que los caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFUR, 5'-DFCR y 5-FU).

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

Capecitabina solamente debe ser prescrito por un médico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Se recomienda un monitoreo minucioso de los pacientes durante el primer ciclo. El tratamiento se interrumpirá si se observa progreso de la enfermedad o toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis reducida y estándar según la superficie corporal para dosis iniciales de Capecitabina de 1250 mg/m<sup>2</sup> y 1000 mg/m<sup>2</sup> se analiza en tablas 1 y 2, respectivamente.

**Método de administración:** Los comprimidos de Capecitabina se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

#### **Monoterapia**

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

La dosis inicial recomendada de Capecitabina cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1250 mg/m<sup>2</sup> administrados dos veces por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de siete días.



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

### **Terapia combinada**

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

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de Capecitabina debe reducirse a 800 – 1000 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día cuando se administra de forma continua. Para la combinación con irinotecan, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m<sup>2</sup> y es administrada dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días combinado con 200 mg/m<sup>2</sup> de irinotecan en el día 1. La inclusión de bevacizumab en un régimen de combinación no tiene efecto sobre la dosis inicial de capecitabina.

Para aquellos pacientes que reciben Capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha medica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban Capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el prospecto de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

#### *Cáncer de mama*

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de Capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día durante 14 días seguido de una descanso de 7 días, combinada con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de una hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la información de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación Capecitabina más docetaxel.

### **Cálculo de la dosis de Capecitabina**

**Tabla 1. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1250 mg/m<sup>2</sup>**

	Nivel de dosis 1250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces por día)				
	Dosis completa 1250 mg/m <sup>2</sup>	Nro. de comprimidos administrados por las mañanas	Nro. de comprimidos administrados por las noches	Dosis reducida (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Dosis reducida (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	500 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1500	3	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	3	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	3	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	4	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	4	4	1650	1000

1,79 – 1,92	2300	4	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	5	5	1950	1300
2,07 – 1,18	2650	5	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	5	5	2150	1450

**Tabla 2. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup>**

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

### **Ajustes posológicos durante el tratamiento**

#### **Generales**

La toxicidad debida a la administración de Capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse nuevamente. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones en las uñas, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con Capecitabina sobre la necesidad de interrumpirlo inmediatamente en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas según el grado de toxicidad.

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

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

\* Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer De Canadá (NCIC CTG) (versión 1), o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del Instituto Nacional Estadounidense del Cáncer, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, véase *Precauciones y advertencias*.

#### *Hematología*

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

#### *Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes*

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se debe realizar de acuerdo con la Tabla

3 para Capecitabina y conforme con las instrucciones del prospecto del envase del/de los otro/s agente/s.

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

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que ciertas toxicidades no están relacionadas con Capecitabina, se debe continuar con Capecitabina y se debe ajustar la dosis del otro agente de acuerdo con lo indicado en el prospecto del envase.

Si el tratamiento con el/los otro/s agente/s debe ser interrumpido en forma permanente, se podrá reanudar el tratamiento con Capecitabina cuando se cumplan los requerimientos para reiniciarlo.

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

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

Las modificaciones de las dosis por toxicidad cuando se emplea Capecitabina en forma continua en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo con lo indicado en la Tabla 3 para Capecitabina y de acuerdo con lo indicado en el prospecto de envase del/los otro/s agente/s.

#### **Ajustes posológicos en poblaciones especiales**

##### *Insuficiencia hepática*

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

##### *Insuficiencia renal*

Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina basal por debajo de 30 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 1250 mg/m<sup>2</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal moderada, no es necesaria una reducción de la dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de Grados 2, 3 o 4 durante su transcurso; en la Tabla 3 se especifica el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento, el clearance de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Capecitabina. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso

de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (véase también "Ancianos").

#### *Ancianos*

En monoterapia: durante el tratamiento con Capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. 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 Capecitabina se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes ancianos ( $\geq$  65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja un cuidadoso monitoreo de los pacientes  $\geq$  60 años.

En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento de pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 años o mayores de esa edad se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de Capecitabina al 75% (950 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes  $\geq$  60 años tratados con una dosis inicial reducida de Capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de Capecitabina podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

#### *Niños*

No existe un uso relevante de Capecitabina en población pediátrica para las indicaciones de cáncer de colon, cáncer colorrectal, gástrico y cáncer de mama.

### **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 deshidrogenasa (DPD).
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicos, tal como la brivudina (véase *Interacciones*).
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los agentes del 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 estas reacciones adversas son reversibles y no requieren interrupción permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

### ***Diarrea***

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y se les debe administrar líquidos y reponer electrolitos si llegan a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (ej. loperamida). La NCIC CTC define la diarrea de Grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de Grado 3 como un incremento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y mala absorción, y diarrea de Grado 4 como un aumento de  $\geq 10$  deposiciones/día o diarrea sangrienta grave o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizara según sea necesario (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Deshidratación***

La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. La deshidratación puede ocasionar falla renal, especialmente en pacientes con compromiso renal preexistente, o cuando capecitabina se administra en conjunto con drogas nefrotóxicas. La falla renal secundaria a una deshidratación puede ser fatal. Si se observa una deshidratación de Grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con Capecitabina y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizaran según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (*véase 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 un entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

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

El síndrome mano-pie de Grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta el síndrome mano-pie de Grados 2 o 3, se debe interrumpir la administración de Capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya la intensidad a Grado 1. Después del síndrome de mano-pie de Grado 3, las dosis posteriores de Capecitabina deben disminuirse. Cuando Capecitabina y cisplatino

se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático de síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se indica que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino. Hay evidencia publicada que indica que dexapentanol es efectivo para la profilaxis del síndrome mano-pie en pacientes tratados con capecitabina.

### ***Cardiotoxicidad***

Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma, incluyendo casos raros de prolongación del intervalo QT. Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con Capecitabina se han descrito arritmias cardíacas (incluye fibrilación ventricular, Torsade de Pointes y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (*véase Reacciones adversas*).

### ***Hipo- o hipercalcemia***

Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo- o hipercalcemia preexistentes (*véase Reacciones adversas*).

### ***Enfermedad del sistema nervioso central o periférico***

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

### ***Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos***

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

### ***Anticoagulantes derivados de la cumarina***

En un estudio publicado de interacción con la administración de una dosis simple de warfarina, hubo un aumento significativo en la media del ABC (+57%) de S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición del sistema isoenzima citocromo P450 2C9 por parte de la capecitabina. A los pacientes que reciben una terapia con capecitabina administrado concomitantemente con anticoagulante derivado de la cumarina por vía oral, se les debe monitorear su respuesta anticoagulante (IIN o tiempo de protrombina) de cerca y ajustar la dosis de anticoagulante acordemente.

### ***Insuficiencia hepática***

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

Se debe interrumpir la administración de Capecitabina si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina  $>3,0$  x LSN o en las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de  $>2,5$  x LSN. El tratamiento con Capecitabina en monoterapia de podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta  $\leq 3,0$  x LSN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta  $\leq 2,5$  x LSN.

### ***Insuficiencia renal***

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

### ***Deficiencia de DPD***

Raramente toxicidad severa, inesperada, (ej.: estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con el 5-FU ha sido atribuida a una deficiencia en la actividad de la DPD. Un vínculo entre la disminución de los niveles de DPD y el incremento de los efectos tóxicos potencialmente fatales del 5-FU no puede ser excluido.

Pacientes con una deficiencia de DPD conocida no deben ser tratados con capecitabina (*ver Contraindicaciones*). En pacientes con un deficiencia de DPD no reconocida y tratados con capecitabina, pueden ocurrir toxicidades con riesgo de vida manifestándose como sobredosis agudas (*ver Reacciones Adversas*). En caso de toxicidad aguda de Grado 2-4, el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente hasta observar mejora. La discontinuación permanente debe ser considerada, basada en una evaluación clínica de la aparición, duración y severidad de las toxicidades observadas.

### ***Complicaciones oftalmológicas***

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente por complicaciones oftalmológicas como queratitis y desórdenes de la córnea, especialmente si han tenido una historia previa de desórdenes oculares. Tratamiento de los desórdenes oculares deben ser iniciados según el criterio clínico.

### ***Reacciones severas de la piel***

Capecitabina puede inducir reacciones severas de la piel como el síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica. Capecitabina debe ser discontinuada permanentemente en pacientes que experimentan una reacción cutánea severa durante el tratamiento.

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

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR O UTILIZAR MÁQUINAS**

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



## FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombre y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas de evitar el embarazo mientras reciban tratamiento con capecitabina. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, se le debe explicar el riesgo potencial para el feto. Un método anticonceptivo efectivo debe ser utilizado durante el tratamiento.

### Embarazo

No existen estudios sobre el uso de Capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. En estudios publicados sobre toxicidad reproductiva en animales, la administración de Capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogénica. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina está contraindicada durante el embarazo.

### Lactancia

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

### Fertilidad

No existen estudios sobre Capecitabina y su efecto sobre la fertilidad. Los estudios pivotales con Capecitabina publicados, incluyeron mujeres en edad fértil y hombres solo si aceptaban utilizar un método anticonceptivo aceptable para evitar el embarazo durante la duración del estudio y por un período razonable una vez finalizado.

En estudios publicados en animales se observaron efectos sobre la fertilidad.

## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

### ***Substratos del citocromo P-450 2C9:***

Además de la warfarina, no se han realizado estudios formales de interacción droga-droga entre la capecitabina y otro sustrato CYP2C9. Se debe ejercer cuidado cuando capecitabina es co-administrada con sustratos 2C9 (ej.: fentoína). *Véase también interacción con anticoagulantes derivados de la cumarina debajo, y en Precauciones y advertencias.*

### ***Anticoagulantes derivados de la cumarina***

Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con Capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como la warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con Capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Capecitabina.

En un estudio publicado de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con Capecitabina aumento el ABC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de la R-

warfarina no se afectó, estos resultados indican que la Capecitabina inhibe la isoenzima 2C9, pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de la cumarina concomitantemente con Capecitabina deben monitorizarse en forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o 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 Capecitabina con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína en forma concomitantemente con Capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

### **Ácido folínico/Ácido fólico**

Un estudio publicado de combinación de Capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostro que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de Capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m<sup>2</sup> por día, mientras que es de 2000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg, por vía oral).

El aumento de la toxicidad puede ser relevante cuando se cambia de un régimen con 5-FU/LV a uno con capecitabina. También puede ser relevante cuando se administra ácido fólico como suplemento para deficiencia de folato debido a la similitud entre el ácido folínico y el fólico.

### **Sorivudina y análogos**

Se ha descrito una interacción droga-droga clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidroprimidina deshidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoroprimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, Capecitabina no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicos, tal como la brivudina (véase *Contraindicaciones*). Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicos, tal como la brivudina, y el comienzo de la terapia con Capecitabina.

### **Antiácidos**

Un estudio publicado evaluó 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).

### **Allopurinol**

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

### ***Interferón alfa***

Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m<sup>2</sup> por día), la DMT de Capecitabina (dosis máxima tolerada) fue de 2000 mg/m<sup>2</sup> por día, mientras que fue de 3000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se empleó Capecitabina sola.

### ***Radioterapia***

La dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m<sup>2</sup> por día mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2000 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 significativas en la exposición a Capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

### ***Bevacizumab***

Bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la Capecitabina o sus metabolitos.

### ***Interacción con alimentos***

Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar Capecitabina con alimentos. La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de Capecitabina.

Capecitabina debe administrarse dentro de los 30 minutos después de una comida.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### ***a. Resumen del perfil de seguridad***

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

### ***b. Resumen tabulado de las reacciones adversas***

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### Capecitabina en monoterapia

En la Tabla 4 se incluyen las reacciones adversas asociadas con el uso de Capecitabina en monoterapia.

**Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave o potencialmente mortal (Grado 3-4) o considerado de relevancia medica</i>	Raras/Muy raras <i>Información Post marketing publicada</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Infección por herpes, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, amigdalitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección fúngica, infección, absceso dental	-
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</i>	-	-	Lipoma	-
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>	-	Neutropenia, anemia	Neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, aumento del INR/ Tiempo prolongado de protrombina	-
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	-	Hipersensibilidad	-
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	Anorexia	Deshidratación, disminución del peso	Diabetes, hipopotasemia, malnutrición, hipertrigliceridemia, desorden del apetito	-
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Insomnio, depresión	Estado de confusión, ataque de pánico, humor deprimido, disminución de la libido	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Cefalea, letargia, vértigo, parestesia, disgeusia	Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, trastornos	Muy rara: Leucoencefalo patía

			del equilibrio, trastornos sensoriales, neuropatía periférica	
<i>Trastornos oculares</i>	-	Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular	Agudeza visual disminuida, diplopía	Raras: estenosis del ducto lagrimal, desordenes en la córnea, queratitis, queratitis puntiforme
<i>Trastorno del laberinto y oídos</i>	-	-	Vértigo, dolor de oídos	-
<i>Trastornos cardiacos</i>	-	-	Angina inestable, angina de pecho, isquemia miocárdica, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones	Raras: fibrilación ventricular, prolongación del QT, Torsade de Pointes, bradicardia, vasoespasmo
<i>Trastornos vasculares</i>	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda, hipertensión, petequias, hipotensión, rubor con sensación de calor, sensación de frío periférico	-
<i>Trastornos mediastínicos, respiratorios y torácicos</i>	-	Disnea, epistaxis, tos, rinorrea	Embolia pulmonar, neumotórax hemoptisis, asma, disnea de esfuerzo	-
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, sequedad bucal	Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor abdominal inferior, esofagitis, malestar abdominal, reflujo gastroesofágico, colitis, sangre en las heces	-
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Hiperbilirrubinemia /alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Raras: falla hepática, hepatitis colestásica
<i>Trastornos de la piel y del</i>	Síndrome de eritrodisestesia	Rash, alopecia, eritema, piel seca,	Ampollas, úlcera cutánea, rash,	Raras: lupus, eritematoso

<i>tejido subcutáneo</i>	palmo-plantar	prurito, hiperpigmentación cutánea, rash macular, descamación cutánea, dermatitis, trastornos de la pigmentación, trastornos ungueales	urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, hinchazón del rostro, púrpura, síndrome de hipersensibilidad a la radiación	cutáneo Muy raras: reacción cutánea severa tal como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica toxica
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia	Hinchazón de las articulaciones, dolor óseo, dolor facial, rigidez, musculoesquelética, debilidad muscular	-
<i>Trastornos urinarios y renales</i>	-	-	Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea	-
<i>Trastornos mamarios y del sistema reproductivo</i>	-	-	Hemorragia vaginal	-
<i>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga, astenia	Pirexia, edema periférico, malestar, dolor torácico	Edema, escalofríos, sintomatología gripal, rigidez, aumento de la temperatura corporal	-

### Capecitabina en terapia de combinación

La Tabla 5 recoge aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de Capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras <i>Información Post marketing publicada</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zóster, infección del tracto urinario, candidiasis oral, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, gripe, +infección, +herpes oral	-
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>	+ Neutropenia, + leucopenia, + anemia, + fiebre neutropénica, trombocitopenia	Depresión de médula ósea, + neutropenia febril	-
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	Hipersensibilidad	-
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito	Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglicemia	-
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Trastornos del sueño, ansiedad	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Parestesia y disestesia, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, disgeusia, cefalea	Neurotoxicidad, temblor, neuralgia, reacción de hipersensibilidad, hipoestesia	-
<i>Trastornos oculares</i>	Aumento de lagrimeo	Trastornos visuales, sequedad de ojos, dolor ocular, alteración visual, visión borrosa	-
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	Zumbido en los oídos, hipoacusia	-
<i>Trastornos cardiacos</i>	-	Fibrilación atrial, isquemia cardíaca/infarto	-
<i>Trastornos vasculares</i>	Edema de las extremidades inferiores, hipertensión, + embolismo y	Rubor, hipotensión, crisis hipertensiva, sofocos, flebitis	-

	trombosis		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Dolor en la garganta, disestesia faríngea	Hipo, dolor faringolaríngeo, disfonía	-
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, dispepsia	Hemorragia del tracto gastrointestinal superior, ulceración bucal, gastritis, distensión abdominal, enfermedad del reflujo gastroesofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor en el tracto inferior del abdomen, disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, molestia abdominal	-
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Función hepática alterada	-
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Alopecia, alteración ungueal	Hiperhidrosis, rash eritematoso, urticaria, sudores nocturnos	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, espasmos musculares, trismo, debilidad muscular	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Hematuria, proteinuria, disminución del clearance de creatinina renal, disuria	Raras: falla renal aguda secundaria a deshidratación
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</i>	Pirexia, debilidad, + letargia, intolerancia a la temperatura	Inflamación de las mucosas, dolor en las extremidades, dolor, escalofríos, dolor torácico, sintomatología gripal, + fiebre, reacciones relacionadas con la infusión, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, dolor en el lugar de la inyección	-
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento</i>	-	Contusión	-

+ Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción adversa se tuvo en cuenta todos los grados.  
Para los términos marcados con "+" el cálculo de la frecuencia se basó en la reacciones



adversas de Grado 3-4. Las reacciones adversas se han agregado en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales estudios de combinación publicados.

## **POBLACIONES ESPECIALES**

### ***Ancianos (ver Posología y método de administración)***

Un análisis publicado sobre datos de seguridad en pacientes  $\geq 60$  años tratados con capecitabina en monoterapia y un análisis de pacientes tratados con una terapia de combinación de capecitabina mas docetaxel, mostro un incremento en la incidencia de reacciones adversas de Grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento y reacciones adversas serias relacionadas con el tratamiento comparado con pacientes  $< 60$  años. Los pacientes  $\geq 60$  años tratados con capecitabina mas docetaxel también tuvieron más retiradas tempranas del tratamiento debido a reacciones adversas comparado a pacientes  $< 60$  años.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos publicados, con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina, mostraron que en todos los estudios combinados, el aumento en la edad (incrementos de 10 años) estuvo estadísticamente asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar síndrome mano-pie y diarrea y un decrecimiento en el riesgo de desarrollar neutropenia.

### ***Género***

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos publicados, con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina, mostraron que en todos los estudios combinados, el género femenino estuvo significativa y estadísticamente asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar síndrome mano-pie y diarrea y a un decrecimiento en el riesgo de desarrollar neutropenia.

### ***Pacientes con insuficiencia renal***

Un análisis de datos de seguridad publicados, en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) con insuficiencia renal basal mostraron un incremento en la incidencia de reacciones adversas de Grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento en comparación con pacientes con función renal normal (36% de los pacientes sin insuficiencia renal  $n=268$ , contra 41% con leve  $n=257$  y 54% con moderada  $n=59$ , respectivamente). Pacientes con insuficiencia renal moderada muestran un incremento en la tasa de reducción de dosis (44%) contra el 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia o insuficiencia renal leve y un incremento en los retiros tempranos del tratamiento (21% de retiros durante los primeros dos ciclos) contra el 5% y 8% en pacientes sin insuficiencia o insuficiencia renal leve.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la medula 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 Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. 4962-6666/2247; Hospital Alejandro Posadas: Tel. 4654-6648 y 4658-7777.

**Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.**

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance y vista de los niños.

**PRESENTACIÓN:** Comprimidos recubiertos de 500 mg, en estuche conteniendo 120 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro:

**ELABORADO EN:** Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.**

Administración: Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel.: (00 54 11) 4953-7215 – Fax: (00 54 11) 4953-4946

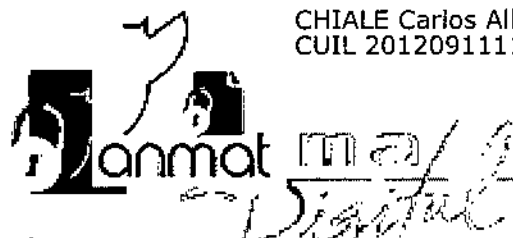
Planta Industrial: Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – F. Varela – Bs. As. – Argentina – Tel./Fax: (00 54 11) 4255-1040 / 4237-0027 / 5291-5714

Directora Técnica: Farm. Anabela M. Martínez.

Última revisión: Junio/2015



MARTÍNEZ Anabela Marisa  
DIRECTORA TÉCNICA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC  
Co-Directora Técnica  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO  
S.A.I.C.  
30-50114531-5



LÓPEZ BISCAIART Patricia  
Representante Legal  
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.  
30-50114531-5

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO  
(FOLIA DE ALUMINIO)**

**CAPECITABINA CELNOVA  
CAPECITABINA 500 mg  
Comprimidos Recubiertos**

Lote:

Vencimiento:

**INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.**



**MARTINEZ Anabela Marisa**  
DIRECTOR TECNICO  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC  
3050114531-5  
Co-Directora Técnica  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO  
S.A.I.C.  
30-50114531-5



**LÓPEZ BISCAIART Patricia**  
Representante Legal  
Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.  
30-50114531-5



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO  
(ESTUCHE)**

**CAPECITABINA CELNOVA  
CAPECITABINA 500 mg  
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**Cada comprimido recubierto contiene:**

Capecitabina	500,00 mg
<i>Excipientes:</i>	
Lactosa Monohidrato	63,00 mg
Celulosa Microcristalina	34,00 mg
Croscarmelosa Sódica	31,00 mg
Estearato de Magnesio	13,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	5,00 mg
Povidona K30	18,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	6,00 mg
Alcohol Polivinílico	8,00 mg
Dióxido de Titanio	5,00 mg
Polietilenglicol	4,04 mg
Talco	2,96 mg

**Posología y modo de administración:** Ver prospecto adjunto.

**Conservación:** Conservar entre 15°C y 30°C, en su envase original.

**Presentación:** Estuche conteniendo 120 comprimidos en Blisters.

Lote:

Vencimiento:

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Farm. Anabela M. Martínez

**ELABORADO EN:** Laboratorio Eczane Pharma S.A. Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.**

**Administración:** Pte. J. E. Uriburu 153 – C1027AAC – C.A.B.A. – Argentina – Tel: (0054 11) 4953-7215

**Planta Industrial:** Calle 606 Dr. Dessy 351 – B1867DWE – Florencio Varela – Bs. As. – Argentina.

Última revisión: Junio 2015

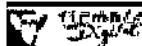


MARTINEZ Anabela Marisa  
DIRECTOR TECNICO  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC  
Co-Directora Técnica  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO  
S.A.I.C.  
30-50114531-5



LÓP  
Repi  
Instil  
anmat  
30-50114531-5

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL-20120911113  
Patricia  
gentino S.A.I.C.



22 de diciembre de 2016

**DISPOSICIÓN N° 13763**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58227**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000412-15-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

CAPECITABINA 500 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

No Corresponde



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. CRISTÓBAL COLÓN 2491

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869

Buenos Aires, 20 DE DICIEMBRE DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 13763**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58227**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6568

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: CAPECITABINA CELNOVA

Nombre Genérico (IFA/s): CAPECITABINA

Concentración: 500 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

CAPECITABINA 500 mg

**Excipiente (s)**

LACTOSA MONOHIDRATO 63 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA 34 mg NÚCLEO 1  
CROSCARMELOSA SODICA 31 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 13 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 5 mg NÚCLEO 1  
POVIDONA (PVP K-30) 18 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 6 mg NÚCLEO 1  
ALCOHOL POLIVINILICO 8 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 5 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 4,04 mg CUBIERTA 1  
TALCO 2,96 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE CAPECITABINA CELNOVA 500 MG.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE CAPECITABINA CELNOVA 500 MG, ACOMPAÑADO DE UN PROSPECTO

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC06

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: - Para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes). - Para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. - En el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino. - En combinación con docetaxel, 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. - 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 incluyó una antraciclina, o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA Nº43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA Nº43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A	7438/12	LAPRIDA Nº43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000412-15-5



CHIALE Carlos Alberto  
 CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA