



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

DISPOSICIÓN Nº

0113

BUENOS AIRES, 07 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019566-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para la Especialidad Medicinal denominada CAPECIT / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg; 500 mg, aprobada por Certificado Nº 50.787.

5. 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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

KSA



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

DISPOSICIÓN N°

0113

Que a fojas 223 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y de rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CAPECIT / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg; 500 mg, aprobada por Certificado N° 50.787 y Disposición N° 1984/03, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 163 a 179, 184 a 200 y 205 a 221 (prospectos), 159 a 162, 180 a 183 y 201 a 204 (rótulos).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1984/03 los prospectos autorizados por las fojas 163 a 179 y

9
MCA.



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

DISPOSICIÓN Nº **0113**

los rótulos autorizados por las fojas 159 a 162, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.787 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019566-12-1

DISPOSICIÓN Nº **0113**

nc


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

MSA





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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0113** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.787 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1984/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006393-00-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos.	Anexo de Disposición N° 5087/08.-	Prospectos de fs. 163 a 179, 184 a 200 y 205 a 221, corresponde desglosar de fs. 163 a 179. Rótulos de fs. 159 a 162, 180 a 183 y 201 a 204, corresponde desglosar de fs. 159 a 162.-

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



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 50.787 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **07 ENE 2013**

Expediente N° 1-0047-0000-019566-12-1

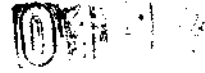
DISPOSICIÓN N°

0113

nc

**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENOR
A.N.M.A.T.**

MSA



PROYECTO DE ROTULO

**CAPECIT
CAPECITABINA 150 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	150 mg
Lactosa anhidra, Celulosa Microcristalina (Avicel pH 102), Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5 Premium), Crosacamelosa (Accisol), Estearato de magnesio, Solución de cubierta	c.s.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

En su envase original a temperatura y humedad ambiente, entre 15° a 30° C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 50.787**

149

01/11/13

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

Elaborado en:
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Eczane Pharma S.A.
Laboratorios Varifarma S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos y 250, 500 y 1000, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

1572



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT



0113

PROYECTO DE ROTULO

**CAPECIT
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500 mg
Excipientes: Almidón de maíz, Celulosa Microcristalina PH 200, Crospovidona, Povidona K30, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Alcohol etílico, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910/5E	c.s.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

En su envase original a temperatura y humedad ambiente, entre 15° a 30° C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 50.787**

127

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

3

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F. Elcano 4938 C1427CIU Capital
Director Técnico: Pablo Da Pos -Farmacéutico

Elaborado en:
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Eczane Pharma S.A.
Laboratorios Varifarma S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Medicamento administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos y 250, 500 y 1000, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Mora



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

4



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



PROYECTO DE PROSPECTO

**CAPECIT
CAPECITABINA 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto por 150 mg contiene:

Capecitabina	150 mg
Lactosa anhidra, Celulosa Microcristalina (Avicel pH 102), Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5 Premium), Crosacamelosa (Accisol), Estearato de magnesio, Solución de cubierta	c.s.

Cada comprimido recubierto por 500 mg contiene:

Capecitabina	500 mg
Excipientes: Almidón de maíz, Celulosa Microcristalina PH 200, Crospovidona, Povidona K30, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Alcohol etílico, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910/5E	c.s.

ADVERTENCIAS

Interacciones de Capecitabina con Warfarina: Los pacientes que reciben terapia con capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina en forma simultánea, deberán tener la respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protombina) monitoreada en forma frecuente con la finalidad de ajustar la dosis del anticoagulante en forma apropiada. Se ha demostrado una importante interacción clínicamente significativa entre Capecitabina y Warfarina en estudios clínicos farmacológicos. Se han reportado alteraciones en los parámetros de la coagulación y/o sangrado, incluyendo muerte en pacientes que recibieron Capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina como la warfarina y fenprocoumon en forma simultánea. Reportes postmarketing han mostrado incrementos clínicamente significativos en el tiempo de protombina (TP) e INR en pacientes que fueron estabilizados con anticoagulantes al momento de iniciar el tratamiento con Capecitabina. Estos eventos sucedieron dentro de varios días y hasta varios meses después luego del comienzo del tratamiento con Capecitabina, y en pocos casos dentro del primer mes luego de discontinuar el tratamiento con Capecitabina. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin metástasis hepática. La edad de 60 años y diagnóstico de cáncer, en forma independiente, predisponen a los pacientes a un riesgo incrementado de coagulopatía.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.
Código ATC: L01BC06

INDICACIONES

Cáncer colon rectal

Capecitabina está indicado como agente individual para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de color de Dukes C que hayan sufrido resección total del tumor primario cuando se prefiere el tratamiento con fluoropirimidina. Capecitabina no fue inferior a 5-fluorouracilo y leucovorina (5-FU/LV) en lo que refiere a la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Aunque ni Capecitabina ni la quimioterapia de combinación prolongan la supervivencia total (ST), la terapia en combinación ha demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad en comparación con 5-FU/LV. De todas maneras, los médicos deberían considerar estos resultados al prescribir Capecitabina como único agente en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon de Dukes C.

Capecitabina está indicada como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma colorrectal metastásico cuando se prefiere el tratamiento con fluoropirimidina sola. No se ha demostrado que la monoterapia con Capecitabina tenga beneficios con respecto a 5-FU/LV. El uso de Capecitabina en lugar de 5-FU/LV en combinación no ha sido adecuadamente estudiado para garantizar la seguridad o la conservación de la ventaja de supervivencia.

Cáncer de pecho

Capecitabina en combinación con Docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico luego de la falla terapéutica de la quimioterapia con antraciclinas.

La monoterapia con Capecitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pecho metastásico resistente tanto al régimen de quimioterapia conteniendo paclitaxel y antraciclinas o resistente a paclitaxel y para quienes no se indica una terapia con antraciclinas, por ejemplo, para pacientes que han recibido dosis acumulativas de 400 mg/m² de doxorubicina o equivalentes a doxorubicina. La resistencia se define como una enfermedad progresiva durante el tratamiento, con o sin respuesta inicial, o reaparición dentro de los seis meses de completado el tratamiento con un régimen adyuvante que contenga antraciclinas.

Cáncer gástrico


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

MCA



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

6



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

La Capecitabina es una fluoropirimidina carbamato no citotóxica con actividad antineoplásica. Es una prodroga sistémica, de administración oral, de la 5-desoxi-5-fluoruridina (5'-DFUR) la cual es enzimáticamente convertida a 5-fluorouracilo (5-FU) *in vivo*.

Mecanismo de acción

Las enzimas convierten Capecitabina en 5-fluorouracilo (5-FU) *in vivo*. Tanto las células normales como las tumorales metabolizan 5-FU a 5-fluoro-2'-desoxiuridina monofosfato (FdUMP) y 5-fluorouridina trifosfato (FUTP). Estos metabolitos provocan daño celular mediante dos mecanismos distintos. En primer lugar, FdUMP y el cofactor de folato, N 5-10- metilenotetrahidrofolato, se unen a la timidilato sintetasa (TS) para formar un complejo ternario de enlace covalente. Esta unión inhibe la formación de timidilato a partir de 2'-desoxiuridilato. El timidilato es el precursor necesario de la timidina trifosfato, que cumple un papel esencial en la síntesis de ADN, de modo que la deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. En segundo lugar, las enzimas de transcripción nucleares pueden incorporar, por error, FUTP en lugar de uridina trifosfato (UTP) durante la síntesis de ARN. Este error metabólico puede interferir en el procesamiento del ARN y la síntesis proteica.

FARMACOCINETICA

-Absorción: Capecitabina alcanza niveles máximos en sangre a la hora y media ($T_{m\acute{a}x}$), con niveles máximos de 5-FU en sangre ($C_{m\acute{a}x}$) a las 2 horas. El alimento reduce tanto la velocidad como el nivel de absorción de la Capecitabina disminuyendo la $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{0-\infty}$ en un 60% y un 35%, respectivamente. El alimento demora el $T_{m\acute{a}x}$ del componente original y del 5-FU hasta una hora y media.

Dentro del intervalo posológico de 500-3500 mg/m², la farmacocinética de Capecitabina y su metabolito, 5'-DFUR es proporcional a la dosis y no cambia con el tiempo. Los aumentos en las AUC de 5'-DFUR y 5FU, sin embargo, fueron mayores que el proporcional al aumento de la dosis y el AUC de 5-FU resultó un 34% mayor en el día 14 con respecto al día 1.

-Distribución: La unión de Capecitabina y sus metabolitos a las proteínas plasmáticas es menor al 60% y no depende de la concentración. La Capecitabina se une principalmente a la albúmina humana (en aproximadamente un 35%). Capecitabina tiene un bajo potencial de interacciones farmacocinéticas relacionadas con la unión a proteínas plasmáticas.

-Bioactivación y Metabolismo: La Capecitabina es extensamente metabolizada enzimáticamente a 5-FU. En el hígado, una carboxilesterasa de 60kda hidroliza gran parte del compuesto para dar 5-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). Posteriormente, la



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT

01/13



citidina deaminasa, una enzima encontrada en la mayoría de los tejidos incluyendo tumorales, convierte la 5'-DFCR en 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR). La timidina fosforilasa hidroliza entonces la 5'-DFUR para dar el fármaco activo 5'-FU. Muchos tejidos expresan la timidina fosforilasa. Algunos carcinomas humanos expresan esta enzima a mayores concentraciones que los tejidos circundantes.

Posteriormente el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa a dihidro-5-fluorouracilo el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β -ureido-propionasa transforma el FUPA a α -fluoro- β -alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es el paso límite. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de Capecitabina.

-Eliminación: Capecitabina y sus metabolitos son predominantemente excretados por orina; 95,5% de la dosis administrada 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. La vida media de eliminación de la Capecitabina y del 5-FU fue de alrededor de 0,75 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Efectos del género, la edad y raza sobre la farmacocinética de Capecitabina

Según la bibliografía consultada hay estudios realizados que indican que el género y la raza no tuvieron influencia sobre la farmacocinética de 5'-DFUR, 5'-FU y FBAL. La edad no tuvo una influencia significativa sobre la farmacocinética de 5'-DFUR y 5'-FU en un rango de 27 a 86 años. Un incremento del 20% en la edad resulta en un 15% de incremento del AUC de FBAL.

Efecto de la insuficiencia renal

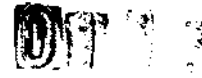
La bibliografía publicada indica que luego de la administración oral de 1250 mg/m² de Capecitabina dos veces al día a pacientes con cáncer con diferentes grados de insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa mostraron una exposición a FBAL 85% y 258% mayor en el día 1 en comparados con pacientes con función renal normal (clearance de creatinina >80 mL/min). La exposición sistémica a 5'-DFUR fue 42% y 71% mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, respectivamente, que en pacientes normales. La exposición sistémica a Capecitabina fue aproximadamente 25% mayor tanto en pacientes con deterioro renal moderado como severo.

Efecto de la insuficiencia hepática

El AUC_{0-∞} y C_{máx} de Capecitabina aumenta un 60% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada en comparación con pacientes con función hepática normal. El AUC_{0-∞} y la C_{máx} de 5-FU no se ven afectadas. En pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a metástasis hepática, se debe tener precaución cuando se administra Capecitabina. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre Capecitabina.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION

Dosis recomendada

Los comprimidos de Capecitabina deben tragarse enteros con agua dentro de los 30 minutos después de una comida. La dosis de Capecitabina se calcula de acuerdo al área de superficie corporal.

Dosis inicial estándar

Monoterapia (tratamiento adyuvante del cáncer de colon, del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico)

La dosis recomendada de Capecitabina es 1250 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día (mañana y noche, equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m²) durante dos semanas seguido por una semana de descanso en ciclos de 3 semanas. La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon Dukes C es de 6 meses

Tabla 1: Calculo dosis de Capecitabina de acuerdo a la superficie corporal

Nivel de dosis 1250 mg/m ² Dos veces al día		Numero de comprimidos a ingerir en cada toma (mañana y noche)	
Área de la superficie (m ²)	Dosis diaria total* (mg)	150 mg	500 mg
≤ 1,25	3000	---	3
1,26-1,37	3300	1	3
1,38-1,51	3600	2	3
1,52-1,65	4000	---	4
1,66-1,77	4300	1	4
1,78-1,91	4600	2	4
1,92-2,05	5000	---	5
2,06-2,17	5300	1	5
≥ 2,18	5600	2	5

* Dosis diaria total dividida por 2 para permitir dosis iguales en la mañana y la noche

En combinación con Docetaxel (Para cáncer de mama)

La dosis recomendada de Capecitabina en combinación con Docetaxel es 1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas por una semana de descanso, combinada con Docetaxel 75mg/m² como infusión intravenosa durante 1 hora, cada 3 semanas. La premedicación, de acuerdo al prospecto de docetaxel, debe iniciarse previamente a la administración de docetaxel para pacientes que son tratados con Capecitabina más docetaxel en combinación. La Tabla 1 enumera la dosis total diaria de Capecitabina por superficie corporal y el número de comprimidos a ingerir en cada dosis.

Recomendaciones para el manejo de la dosis

General

Las dosis de Capecitabina deberán individualizarse para optimizar el manejo de los pacientes. Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente para detectar una posible toxicidad y las dosis de Capecitabina deberán modificarse en forma adecuada para adaptar la tolerancia individual del paciente al tratamiento. La toxicidad debida a la administración de Capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático, la interrupción de las dosis y el ajuste de la dosis de Capecitabina. Una vez que la dosis ha sido reducida, no deberá incrementarse posteriormente. Las dosis de Capecitabina omitidas por toxicidad no se reemplazan, sino que el paciente seguirá con los ciclos de tratamiento planificados.

La dosis de fenitoína y la dosis de anticoagulantes derivados de cumarinas pueden necesitar ser reducidas cuando cualquiera de las drogas se administre en forma simultánea con Capecitabina.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendada de Capecitabina

Grados de Toxicidad INCC*	Durante el transcurso del tratamiento	Ajuste de dosis para el siguiente tratamiento (% de la dosis inicial)
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1° aparición	Interrumpir hasta que se resuelva a grado 0-1	100%
2° aparición		75%
3° aparición		50%
4° aparición	Discontinuar el tratamiento en forma permanente	---
Grado 3		
1° aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que resuelva grado 0-1	75%
2° aparición		50%
3° aparición	Discontinuar el tratamiento de forma permanente	---
Grado 4		
1° aparición	Discontinuar de manera permanente o en caso que el médico considere apropiado que el paciente continúe el tratamiento, interrumpir hasta que se resuelva a grado 0-1	50%

* Se utilizó el Criterio de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (INCC) excepto para el Síndrome palmo-plantar

ADA



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT

0113



En combinación con Docetaxel (Cáncer metastásico de mama)

Las modificaciones de las dosis de Capecitabina por toxicidad deben realizarse de acuerdo a la Tabla 2. Si al comienzo de un ciclo de tratamiento se indica retrasar alguno de los dos tratamientos, ya sea Capecitabina o Docetaxel, entonces deberá retrasarse la administración de ambos agentes hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de ambas drogas.

El esquema de reducción de dosis para docetaxel, cuando se utiliza en combinación con Capecitabina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Esquema de reducción de dosis para docetaxel en combinación con Capecitabina

Grados de toxicidad INCC *	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1° aparición	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudarlo con la dosis original de 75 mg/m ² de Docetaxel	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudarlo con dosis de 55 mg/m ² de Docetaxel	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel
2° aparición	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudarlo con dosis de 55 mg/m ² de Docetaxel	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel	---
3° aparición	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel	---	---

* Se utilizó el Criterio de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá, excepto para el síndrome palmo-plantar

Ajustes de la dosis inicial en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina= 51 a 80 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina= 30 a 50 mL/min) se recomienda una reducción de la dosis del 75% de la dosis inicial de Capecitabina cuando se usa como monoterapia o en combinación con docetaxel (desde 1250 mg/m² a 950 mg/m² dos veces al día). Si un paciente desarrolla una reacción adversa grado 2 a 4, se recomienda realizar los ajustes de dosis posteriores según se indica en la tabla 2 y tabla 3 (dependiendo del régimen). Las recomendaciones sobre ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal moderada aplican tanto para Capecitabina como monoterapia y Capecitabina en combinación con docetaxel.

MAR


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

Ecuación de Cockcroft-Gault:

CAPECIT

019/13



Clearance de creatinina para hombres= $(140 - \text{edad [años]}) (\text{peso corporal [kg]})$

$\frac{\hspace{10em}}{(72) (\text{creatinina sérica [mg/dL]})}$

Clearance de creatinina para mujeres= $0,85 \times \text{valor hombre}$

Pacientes Geriátricos

Los médicos deben tener precaución al monitorear los efectos de Capecitabina en los ancianos. No hay información suficiente para proporcionar una recomendación sobre la dosificación.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con probada deficiencia de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

En pacientes con insuficiencia renal aguda (clearance de creatinina menor a 30mL/min)

En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Capecitabina o a cualquiera de sus componentes. Capecitabina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a 5-fluorouracilo.

ADVERTENCIAS

General

Pacientes recibiendo terapia con Capecitabina deben ser monitoreados por médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos. La mayoría de los eventos adversos son reversibles y no necesitan de la discontinuación del tratamiento, aunque puede que las dosis necesiten suspenderse o reducirse.

Diarrea

Capecitabina puede inducir diarrea, a veces aguda. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con diarrea aguda y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se considera diarrea de grado 2 al aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 al aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción y diarrea de grado 4 al aumento ≥ 10 deposiciones/día, o melena o la necesidad de soporte parenteral. Si ocurre diarrea de grado 2, 3 o 4, la administración de Capecitabina debe ser inmediatamente interrumpida hasta que la diarrea se resuelve o disminuye en intensidad a grado 1. Tras la reaparición de diarrea de grado 2 o la ocurrencia de



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT

0113



cualquier diarrea grado 3 o 4, las dosis posteriores de Capecitabina deben reducirse. Se recomiendan tratamientos antidiarreicos estándar (por ejemplo, loperamida).

Se ha reportado enterocolitis necrotizante (tiflitis)

Coagulopatía

Aquellos pacientes tratados con Capecitabina de manera concomitante con un anticoagulante derivado de cumarina deben tener su respuesta de anticoagulación (INR o tiempo de protombina) monitoreada frecuentemente y la dosis de anticoagulante debe ajustarse de manera acorde.

Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad observada con Capecitabina incluye infarto de miocardio/isquemia, angina de pecho, arritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios electrocardiográficos y cardiomiopatía. Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa

Se ha atribuido, rara vez, una toxicidad grave e inesperada (ej. estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con 5-FU a una deficiencia en la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Por lo tanto no puede descartarse un vínculo entre los niveles disminuidos de DPD y el aumento de los efectos tóxicos potencialmente fatales de 5-FU.

Diabetes mellitus o alteraciones de electrolitos

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

Hipo- e hipercalcemia

Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se debe tener precauciones en pacientes con hipo- e hipercalcemia preexistente.

Hematológicos

Se han observado modificaciones en los parámetros hematológicos como: neutropenia, trombocitopenia y disminución de la hemoglobina de grado 3 o 4.

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 $>3,0$ del límite superior normal o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $> 2,5$

HSA

LABORATORIOS RICHMOND
Fárm. Mariana Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

13

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT

01 1,3



que el límite superior normal. El tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0$ del límite superior normal o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5$ del límite superior normal

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia moderada al inicio del tratamiento requieren una reducción de la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada al inicio del tratamiento deben ser monitoreados cuidadosamente por reacciones adversas. La pronta interrupción del tratamiento con posteriores ajustes de la dosis se recomienda si un paciente desarrolla un evento adverso de grado 2 a 4 como se describe en la Tabla 2.

Síndrome en pies y manos

El síndrome de pies y manos (eritema acral inducido por la quimioterapia) es una toxicidad cutánea. El rango de severidad de los casos reportados fue entre 1 y 3. El grado 1 del síndrome de pies y manos se caracteriza por cualquiera de los siguientes síntomas: entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, inflamación dolorosa o eritema de manos y/o pies y/o malestar que no interfiere con las actividades normales. El grado 2, define como eritema doloroso e inflamación de manos y/o pies y/o malestar que afecta las actividades diarias del paciente. El grado 3, se define como la descamación húmeda, ulceración, ampollas o dolor intenso de manos y/o pies, y/o malestar severo que hace que el paciente no sea capaz de trabajar o realizar sus actividades diarias. Si se presenta el síndrome grado 2 ó 3, deberá interrumpirse la administración de Capecitabina, hasta que el evento se resuelva o disminuya en intensidad hasta el grado 1. Después de la aparición del síndrome de pies y manos grado 3, las dosis subsecuentes de Capecitabina deben disminuirse.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

-Anticoagulantes derivados de cumarina: se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con Capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con Capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Capecitabina. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con Capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

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



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT

01/11/13



-Acido folínico: La concentración de 5-FU se incrementa y su toxicidad puede verse aumentada con el acido folínico. Se han reportado muertes por enterocolitis severa, diarrea y deshidratación en ancianos tratados con acido folínico y fluorouracilo semanal. La dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2000 mg/m² por día cuando se combina con acido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral)

-Sorivudina y análogos: se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la Sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, Capecitabina no debe administrarse junto con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como brivudina y el comienzo de la terapia de Capecitabina.

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

-Alopurinol: se han observado interacciones del 5-FU con Alopurinol que pueden disminuir la eficacia del 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de Alopurinol con Capecitabina.

-Interferon alfa: cuando se combinó con Interferon alfa-2a (3 MU/m² por día), la DMT de Capecitabina fue de 2000 mg/m² por día mientras que fue de 3000 mg/m² por día cuando se empleó Capecitabina sola.

-Radioterapia: la dosis máxima tolerada de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radio terapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

-Interacciones con alimentos: La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de Capecitabina. Sin embargo, se recomienda administrar Capecitabina con alimentos debido a que los datos actuales de seguridad están basados en la administración con alimentos.

LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

MAA



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT

011 1 3



Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios investigando el potencial carcinogénico de capecitabina. Según la bibliografía consultada, capecitabina no fue mutagénica *in vitro* en bacterias ni en células de mamífero. Capecitabina fue clastogénica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana pero no *in vivo* en médula ósea de ratón (test de micronúcleo). El fluorouracilo causa mutaciones en bacterias y levaduras y también causa anomalías cromosomales *in vivo* en el ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*.

Capecitabina disminuye la fertilidad en animales.

Embarazo

Capecitabina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si una paciente resulta embarazada mientras está en tratamiento con Capecitabina, la paciente debe ser advertida sobre el daño potencial al feto.

Lactancia

Se desconoce si capecitabina se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna, y debido al potencial de provocar reacciones adversas serias en bebés lactantes, se debe tomar una decisión acerca de si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de esta droga para la madre.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de capecitabina no fue establecida para menores de 18 años.

Empleo en ancianos

Los pacientes mayores a 60 años tienen mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes menores de 60 años.

Por lo tanto, los pacientes mayores deben ser monitoreados cuidadosamente.

Empleo en insuficiencia hepática

Se debe tener especial precaución cuando se trata con capecitabina a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas. El efecto de la insuficiencia hepática sobre capecitabina se desconoce.

Empleo en insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada al inicio del estudio requieren reducción de la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa al inicio del estudio deben ser cuidadosamente monitoreados por algún evento adverso

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Mora



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT

01 1/3



REACCIONES ADVERSAS

Tabla 5: Reacciones adversas observadas con capecitabina monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	de de	Muy frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Poco frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica
Infecciones	---	---	Infección por herpes, Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe, Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)	---	---	---	Lipoma
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	---	---	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR)/Tiempo prolongado de protrombina
Trastornos del sistema inmunológico	---	---	---	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	---	Deshidratación, Disminución del apetito, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertigliceridemia,
Trastornos psiquiátricos	---	---	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	---	---	Cefalea, vértigo, Disgeusia, Letargia, Parestesia,	Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica
Trastornos oculares	---	---	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación	Agudeza visual disminuida, Diplopia

MAA



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT



		ocular	
Trastornos del oído y del laberinto	--	--	Vértigo, Dolor de oídos
Trastornos cardíacos	--	--	Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones
Trastornos vasculares	--	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	--	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca	Obstrucción intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Esofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces
Trastornos hepatobiliares	--	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar	Rash, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Rash macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal	Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, reacción de fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	--	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular

hca



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT

01 1 3



Trastornos renales y urinarios	---	---	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	---	---	Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, Astenia	Pirexia, Letargia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento terapéuticos	---	---	Ampollas, Sobredosificaciones

Tabla 6:-Reacciones adversas en tratamientos de combinación que difieren de las observadas con Capecitabina monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones	---	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Cándiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, *Infección, Herpes oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Neutropenia, *Leucopenia, *Anemia, *Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, *Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	---	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia
Trastornos psiquiátricos	---	Alteraciones del sueño, Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del gusto, Parestesia y disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva, Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	---	Zumbido en los oídos, Hipoacusia



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT

0113



Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	---	Zumbido en los oídos, Hipoacusia
Trastornos cardíacos	---	Fibrilación atrial, Isquemia cardiaca/infarto
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, *Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, Dispepsia	Hemorragia del tracto gastrointestinal superior, Ulceración de la boca, Gastritis, Distensión abdominal, Enfermedad del reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Disfagia, Hemorragia rectal, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Disestesia oral, Parestesia oral, Hipoestesia oral, Molestia abdominal
Trastornos hepatobiliares	---	Alteración de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, Alteración ungueal	Hiperhidrosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	---	Hematuria, Proteinuria, Disminución del aclaramiento renal de creatinina, Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, Debilidad, *Letargia, Intolerancia a la temperatura	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, *Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de inyección, Dolor en el lugar de la perfusión, Dolor en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	---	Contusión

+ Para el cálculo de frecuencia de las reacciones adversas se tuvo en cuenta todos los grados. Para los términos marcados con (*) el cálculo de la frecuencia se basó en las reacciones adversas grado 3-4.

Experiencia postmarketing

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

-Muy raras: estenosis del conducto lagrimal, insuficiencia hepática y hepatitis colestásica, fibrilación ventricular, prolongación QT, torsade de pointes y bradicardia



Laboratorios
RICHMOND



SOBREDOSIS

Las manifestaciones de sobredosis aguda pueden incluir náusea, vómitos, diarrea, irritación y hemorragia gastrointestinales, y depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir las intervenciones médicas de soporte habituales destinadas a corregir las manifestaciones clínicas. Aunque no se ha reportado el uso de diálisis como tratamiento para la sobredosis con capecitabina, la diálisis puede ser de utilidad para reducir las concentraciones circulantes de 5'-DFUR, un metabolito del compuesto original de bajo peso molecular.

PRESENTACION

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos y 250, 500 y 1000, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

En su envase original a temperatura y humedad ambiente, entre 15° a 30° C.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."


MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN


CERTIFICADO N° 50.787

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital Federal (C1427CIU)
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Eczane Pharma S.A.
Laboratorios Varifarma S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.**

Fecha de última revisión:/...../.....


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co - Directora Técnica
M.N. 15.581


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada