



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-58967027-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-58967027-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A. Q e I solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XELODA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CAPECITABINA 150 mg y 500 mg; aprobada por Certificado N° 47.187.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A. Q e I propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XELODA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS / CAPECITABINA 150 mg y 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-76688404-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-76688312-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.187, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

Expediente EX-2018-58967027-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.04 11:13:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.04 11:13:26 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

**Xeloda®
Capecitabina
Roche**

**Comprimidos recubiertos
150 mg y 500 mg**

Industria norteamericana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene 150 mg de capecitabina, en un excipiente compuesto por lactosa anhidra 15,60 mg, croscarmelosa sódica 6,00 mg, hipromelosa 4,50 mg, celulosa microcristalina 7,20 mg, estearato de magnesio 2,70 mg y mezcla para recubrimiento Opadry® Pink 03A14309: 8,50 mg.

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene 500 mg de capecitabina, en un excipiente compuesto por lactosa anhidra 52,00 mg, croscarmelosa sódica 20,00 mg, hipromelosa 15,00 mg, celulosa microcristalina 24,00 mg, estearato de magnesio 9,00 mg y mezcla para recubrimiento Opadry® Pink 03A14380: 18,00 mg.

Acción terapéutica

Citostático – antimetabolito.

Indicaciones

Xeloda está indicado para el tratamiento:

- adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas*),
- del cáncer colorrectal metastásico (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas*),

Revisión julio 2020: FINAL.

1

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.252.087
APODERADA

18-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT

- en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas*).
- en combinación con docetaxel (*véase Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas*) 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 de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclina.

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: L01BC06.

Grupo farmacoterapéutico: Citostático (antimetabolito).

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 mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (upregulation) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido 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.

Revisión julio 2020: FINAL.

2

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789
APODERADO

ANDREA SUJARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Cáncer de colon y colorrectal

Terapia adyuvante con capecitabina en monoterapia, en cáncer de colon

Los datos provenientes de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado (ensayo XACT; M66001) realizado en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de capecitabina para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, se aleatorizaron 1.987 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) o 5-FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina por vía intravenosa, seguidos de 425 mg/m² de 5-FU en bolo por vía intravenosa, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo 0,92; IC del 95%: 0,80-1,06). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de capecitabina versus 5-FU/LV dieron unos índices de riesgo de 0,88 (IC del 95%: 0,77-1,01; p = 0,068) y de 0,86 (IC del 95%: 0,74-1,01; p = 0,060), respectivamente. La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se preespecificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembriónico (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, capecitabina demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,849; IC del 95%: 0,739-0,976; p = 0,0212), así como en términos de supervivencia global (índice de riesgo 0,828; IC del 95%: 0,705-0,971; p = 0,0203).

Revisión julio 2020: FINAL.

3

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Terapia adyuvante en combinación, en cáncer de colon

Los datos de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado, en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) avalan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguido de un período de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m² en infusión intravenosa durante 2 horas, administrado el día 1, cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU en bolo y leucovorina. En el análisis primario de sobrevida libre de enfermedad en población por intención de tratar, XELOX mostró ser significativamente superior a 5-FU/LV (índice de riesgo 0,80, IC del 95%: 0,69-0,93; p = 0,0045). El valor de sobrevida libre de enfermedad a los 3 años fue 71% para XELOX frente a 67% para 5-FU/LV. El análisis del objetivo secundario de sobrevida libre de recaída avala estos resultados con un índice de riesgo de 0,78 (IC del 95%: 0,67-0,92; p = 0,0024) para XELOX frente a 5-FU/LV. XELOX mostró una tendencia hacia una sobrevida global superior con un índice de riesgo de 0,87 (IC del 95%: 0,72-1,05; p = 0,1486), que se traduce en un 13% de reducción del riesgo de muerte. El valor de sobrevida global a los 5 años fue 78% para XELOX frente a 74% para 5-FU/LV. Los datos de eficacia están basados en la mediana del tiempo de observación de 59 meses para sobrevida global y 57 meses para sobrevida libre de enfermedad. En población por intención de tratar, el porcentaje de abandonos debido a acontecimientos adversos fue mayor en el grupo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el grupo de tratamiento de 5-FU/LV (9%) en monoterapia.

Monoterapia con capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico

Los datos provenientes de dos ensayos clínicos (fase III, controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados (SO14695; SO14796) apoyan el uso de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos ensayos, se aleatorizaron 603 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de reposo, considerándose ciclos de 3 semanas). Otros 604 pacientes se aleatorizaron en el tratamiento con 5-FU y leucovorina (régimen Mayo: 20 mg/m² de leucovorina intravenosa seguido de un bolo intravenoso de 5-FU 425 mg/m² los días 1 y 5, cada 28 días). Los índices de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de Investigador) fueron 25,7% (capecitabina) versus 16,7% (régimen Mayo); p < 0,0002. La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (capecitabina) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de sobrevida fue de 392 días (capecitabina) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.

Revisión julio 2020: FINAL.

4

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

IF2020-54583284-RA-EPN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.133.067
APODERADA

Terapia de combinación en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico
 Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III (NO16966) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. El ensayo tuvo dos etapas: una inicial con 2 brazos donde 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento diferentes, que incluyeron XELOX o FOLFOX-4, y una etapa posterior con un diseño factorial 2 x 2 en la cual 1.401 pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento diferentes que incluyeron XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, y FOLFOX-4 + bevacizumab. En la Tabla 1 se incluyen los distintos regímenes de tratamiento.

Tabla 1. Regímenes de tratamiento en el ensayo NO16966 (CCRM)

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m ² IV durante 2 hs	Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas
	Leucovorina	200 mg/m ² IV durante 2 hs	Leucovorina los Días 1 y 2, cada 2 semanas
	5-Fluorouracilo	400 mg/m ² IV en bolo, seguido de 600 mg/m ² IV durante 22 hs	5-Fluorouracilo IV bolo/infusión, administrado en Días 1 y 2, cada 2 semanas
	Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg IV durante 30-90 minutos	Día 1, previo a FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m ² IV durante 2 hs	Oxaliplatino el Día 1, cada 3 semanas
	Capecitabina	1.000 mg/m ² oral dos veces al día	Capecitabina oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o Bevacizumab	7,5 mg/kg IV durante 30-90 minutos	Día 1, previo a XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorina.			

Revisión julio 2020: FINAL.

5

LUIS ALBERTO CRESTA
 DIRECTOR TECNICO
 D.N.I.: 18.336.789
 APODERADO

ANDREA EMILIA GARIBAY
 COORDINADORA TECNICA
 D.N.I.: 18.169.067
 APODERADA

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

Revisión julio 2020: FINAL.

6

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA B. MARGARIDE
DIRECTORA TECNICA
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 18.439.067
APODERADA

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

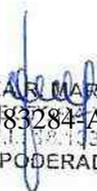
ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: n = 967; ITT*: n = 1.017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: n = 937; ITT*: n = 1.017)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)	HR (IC del 97,5%)	
Parámetro: Sobrevida libre de progresión			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parámetro: Sobrevida global			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE UN AÑO			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)	HR (IC del 97,5%)	
Parámetro: Sobrevida libre de progresión			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parámetro: Sobrevida global			
ANÁLISIS PRINCIPAL			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

Revisión julio 2020: FINAL.

7


 LUIS ALBERTO CRESTA
 DIRECTOR TECNICO
 D.N.I.: 13.336.789
 APODERADO


 ANDREA MARGARIDE
 IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
 D.N.I.: 13.133.087
 APODERADA

Los datos de un ensayo fase III (CAIRO) controlado y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 1.000 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir bien tratamiento secuencial (n = 410) o bien tratamiento de combinación (n = 410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m² en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecán (250 mg/m² en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento en primera línea la mediana de sobrevida libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC del 95%; 5,1-6,2 meses) con capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC del 95%; 7,0-8,3 meses; p = 0,0002) con XELIRI.

Sin embargo, esto se asoció con una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal y neutropenia durante el tratamiento de primera línea con XELIRI (26% y 11% para XELIRI y primera línea de capecitabina, respectivamente).

XELIRI se ha comparado con el 5-FU + irinotecán (FOLFIRI) en tres estudios aleatorizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los regímenes de XELIRI, incluyen 1.000 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, en un ciclo de 3 semanas en combinación con 250 mg/m² de irinotecán en el día 1. En el estudio más grande (estudio BICC-C), los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta ya fuera FOLFIRI (n = 144), bolo de 5-FU (mIFL) (n = 145) o XELIRI (n = 141) y, además, fueron aleatorizados para recibir el tratamiento doble-ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la sobrevida libre de progresión fue 7,6 meses en FOLFIRI, 5,9 meses en mIFL (p = 0,004 en comparación con FOLFIRI) y 5,8 meses en XELIRI (p = 0,015). La mediana de la sobrevida global fue 23,1 meses en FOLFIRI, 17,6 meses en mIFL (p = 0,09) y 18,9 meses en XELIRI (p = 0,27). Los pacientes tratados con XELIRI sufrieron excesiva toxicidad gastrointestinal en comparación con FOLFIRI (diarrea 48% y 14% en XELIRI y FOLFIRI, respectivamente).

En el estudio EORTC los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta FOLFIRI (n = 41) o XELIRI (n = 44) con una aleatorización adicional para recibir el tratamiento doble-ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la sobrevida libre de progresión y de la sobrevida global fue más pequeña para XELIRI que para FOLFIRI (sobrevida libre de progresión 5,9 frente a 9,6 meses y sobrevida global 14,8 frente a 19,9 meses); además, se notificaron tasas excesivas de diarrea en los pacientes que recibían el régimen de XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

Revisión julio 2020: FINAL.

8

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANMAT 545655ARIR
IF-2020-54565284-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.133.067
APODERADA

En el estudio publicado por *Skof y col.*, los pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento de FOLFIRI o de XELIRI. La tasa de respuesta global fue del 49% en el grupo de XELIRI y del 48% en el grupo de FOLFIRI ($p = 0,76$). Al final del tratamiento, el 37% de los pacientes del grupo de XELIRI y el 26% de los del grupo de FOLFIRI no tenían la enfermedad ($p = 0,56$). La toxicidad entre los tratamientos fue similar, a excepción de la neutropenia, que se notificaron más casos en pacientes tratados con FOLFIRI.

Monatgnani y col., utilizaron los resultados de los tres estudios anteriores para ofrecer un análisis global de los estudios aleatorizados comparando las pautas de FOLFIRI y las de XELIRI en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Se asoció con una reducción significativa del riesgo de progresión con FOLFIRI (índice de riesgo 0,76; IC del 95 %: 0,62-0,95; $p < 0,01$), como resultado en parte a la mala tolerancia de los regímenes usados de XELIRI.

Los datos de un estudio clínico aleatorizado (*Souglakos y col.*, 2012) comparando el tratamiento de FOLFIRI + bevacizumab con el de XELIRI + bevacizumab, no mostraron diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión o en la sobrevida global entre ambos tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI + bevacizumab (grupo A, $n = 167$) o XELIRI + bevacizumab (grupo B, $n = 166$). En el grupo B, el régimen de XELIRI utilizaba capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días + irinotecán 250 mg/m² en el día 1. La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 10,0 y 8,9 meses, $p = 0,64$, la sobrevida global 25,7 y 27,5 meses, $p = 0,55$ y la tasa de respuesta 45,5 y el 39,8 %, $p = 0,32$ para FOLFIRI + bevacizumab y XELIRI + bevacizumab, respectivamente. Los pacientes tratados con XELIRI + bevacizumab registraron una incidencia significativamente más alta de diarrea, neutropenia febril y síndrome mano-pie, que los pacientes tratados con FOLFIRI + bevacizumab con un incremento significativo en retrasos de tratamiento, reducciones de dosis e interrupciones del tratamiento.

Revisión julio 2020: FINAL.

9


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.936.789
APODERADO


ANDREA B. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo fase II (AIO KRK 0604) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 120 pacientes para recibir el régimen de XELIRI modificado con capecitabina 800 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m² en infusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en infusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); 127 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² en infusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en infusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). Como consecuencia de la duración media de seguimiento de la población en estudio, 26,6 meses, las respuestas al tratamiento fueron las que se muestran a continuación:

Tabla 3. Resultados principales de eficacia del estudio AIO KRK

	XELOX +BV (ITT: n =127)	XELIRI modificado + BV (ITT: n = 120)	HR IC del 95% Valor p
Sobrevida libre de progresión a los 6 meses			
ITT	76%	84%	
IC del 95%	69 – 84%	77 – 90%	
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)			
ITT	10,4	12,1	0,93
IC del 95%	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 <i>p = 0,30</i>
Mediana de supervivencia global (meses)			
ITT	24,4	25,5	0,90
IC 95%	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 <i>p = 0,45</i>

Terapia de combinación en el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico
Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III (NO16967) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento de primera línea, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con XELOX o FOLFOX-4. Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), véase *Tabla 1*. En la población por protocolo y en la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad de XELOX frente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia libre de progresión (véase *Tabla 4*). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (véase *Tabla 4*). La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la *Tabla 4* también se incluyen datos procedentes de los análisis realizados después de un período de seguimiento adicional de 6 meses.

Revisión julio 2020: FINAL.

11


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO


ANDREA ROMÁN MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Tabla 4. Resultados principales de eficacia en el análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16967

ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX (PPP*: n = 251; ITT**: n = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: n = 252; ITT**: n = 314)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)	HR (IC del 95%)	
Parámetro: Sobrevida libre de progresión			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parámetro: Sobrevida global			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)	HR (IC del 95%)	
Parámetro: Sobrevida libre de progresión			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parámetro: Sobrevida global			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

Revisión julio 2020: FINAL.

12

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.436.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
COIP-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
D.N.I. 18.732.067
APODERADA

Cáncer gástrico avanzado

Los resultados de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (ML17032). En este ensayo, se aleatorizaron 160 pacientes a un tratamiento con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas, seguido de un período de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Se aleatorizaron un total de 156 pacientes a un tratamiento con 5-FU (800 mg/m² por día, en infusión continua los días 1 - 5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas). Capecitabina en combinación con cisplatino no fue inferior a 5-FU en combinación con cisplatino en términos de sobrevida libre de progresión en el análisis por protocolo (índice de riesgo 0,81; IC del 95%: 0,63-1,04). La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 5,6 meses (capecitabina + cisplatino) frente a 5,0 meses (5-FU + cisplatino). El índice de riesgo de la duración de sobrevida (sobrevida global) fue similar al índice de riesgo de la sobrevida libre de progresión (índice de riesgo 0,85; IC del 95%: 0,64-1,13). La mediana de la duración de sobrevida fue 10,5 meses (capecitabina + cisplatino) frente a 9,3 meses (5-FU + cisplatino).

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

- ECF: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1, cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² administrado diariamente mediante infusión continua a través de una vía central).
- ECX: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y capecitabina (625 mg/m², dos veces al día en forma continuada).
- EOF: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como una infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas), y 5-FU (200 mg/m² administrado diariamente mediante infusión continua a través de una vía central).
- EOX: epirrubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas), y capecitabina (625 mg/m² dos veces al día de forma continuada).

Revisión julio 2020: FINAL.

13


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO


ANDRÉS M. M. GARCÍA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.132.067
APODERADA

Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de la capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU (índice de riesgo 0,86; IC del 95%: 0,8-0,99) y del oxaliplatino frente a los regímenes basados en cisplatino (índice de riesgo 0,92; IC del 95%: 0,80-1,1). La mediana de supervivencia global fue 10,9 meses en los regímenes basados en capecitabina y de 9,6 meses en los regímenes basados en 5-FU. La mediana de la supervivencia global fue de 10,0 meses en los regímenes basados en cisplatino y de 10,4 meses en los regímenes basados en oxaliplatino.

Capecitabina también se ha utilizado en combinación con oxaliplatino para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los ensayos con capecitabina en monoterapia indican que capecitabina tiene actividad en el cáncer gástrico avanzado.

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: metaanálisis

Un metaanálisis de seis ensayos clínicos (ensayos SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, ML17032) apoya la utilización de capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3.097 pacientes tratados con regímenes que contienen capecitabina y 3.074 pacientes tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 703 días (IC del 95%; 671-745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían capecitabina y de 683 días (IC del 95%; 646-715) en los pacientes que fueron tratados con regímenes que contenían 5-FU. El índice de riesgo para la supervivencia global fue de 0,94 (IC del 95%: 0,89-1,00; $p = 0,0489$) indicando que los regímenes que contienen capecitabina no son inferiores a los regímenes que contienen 5-FU.

Cáncer de mama

Terapia de combinación con capecitabina y docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese ensayo, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso y docetaxel en dosis de 75 mg/m² en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m² en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado con capecitabina + docetaxel ($p = 0,0126$). La mediana de supervivencia fue de 442 días (capecitabina + docetaxel) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del Investigador) fueron del 41,6% (capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel solo); $p = 0,0058$. El tiempo hasta progresión de la enfermedad fue superior en el brazo tratado con la combinación capecitabina + docetaxel ($p < 0,0001$). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel solo).

Revisión julio 2020: FINAL.

14

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA G. MARGARIDE
CO-IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 2.131.067
APODERADA

Monoterapia con capecitabina tras fallo a taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esté indicada

Los datos provenientes de dos ensayos clínicos fase II multicéntricos apoyan el empleo de capecitabina en monoterapia para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a los taxanos ni a un régimen de quimioterapia con antraciclinas o que no puedan ser tratados posteriormente con antraciclinas. En estos ensayos, fueron tratados un total de 236 pacientes con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del Investigador) fueron del 20% (primer ensayo) y 25% (segundo ensayo). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.

Todas las indicaciones

En un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se demostró que los pacientes tratados con capecitabina que desarrollaron el síndrome mano-pie tuvieron una mayor supervivencia global comparada con los pacientes que no desarrollaron el síndrome mano-pie: supervivencia media global de 1.100 días (IC del 95%; 1.007-1.200) frente a 691 días (IC del 95%; 638-754) con un índice de riesgo del 0,61 (IC del 95%; 0,56-0,66).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de llevar a cabo estudios con Xeloda en todos los subgrupos de la población pediátrica en el adenocarcinoma de colon y recto, adenocarcinoma gástrico y carcinoma de mama (*véase Posología y formas de administración para el uso en pediatría*).

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m²/día. Los parámetros de capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El ABC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU de forma mayor que la proporción de dosis, debido a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción

Después de la administración oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor del ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx} 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_{máx} en horas) fue 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 y 3,34. Los valores del ABC_{0-α} en µg.h/ml fueron 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

Distribución

Los estudios *in vitro* con plasma humano han revelado que la capecitabina, el 5'-DFCR, el 5'-DFUR y el 5-FU se unen a las proteínas, sobre todo a la albúmina, en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente.

Biotransformación

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, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue de 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n = 8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue de 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n = 8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente, el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂), el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL), la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (*véanse Contraindicaciones y Precauciones y advertencias*).

Revisión julio 2020: FINAL.

16

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.136.789
APODERADO

ANDREA MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 17.135.057
APODERADA
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT

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 en combinación

Los ensayos de fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel ($C_{\text{máx}}$ y ABC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población después del tratamiento con capecitabina de 505 pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentarse si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

En base a un estudio de farmacocinética en pacientes oncológicos con insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia 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 tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando el clearance de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% de aumento del ABC cuando el clearance de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Pacientes de edad avanzada

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

Revisión julio 2020: FINAL.

17

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
IF-2020-54583284-ARNA-DGA#ANMAT
D.N.I.: 12.133.067
APODERADA

Factores étnicos

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

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y a ratones se asoció con efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el sistema nervioso central. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (por ejemplo, prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java después de la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no así tras la administración oral repetida (1.379 mg/m²/día).

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

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

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

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

Revisión julio 2020: FINAL.

18

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 18.132.057
APODERADA

Posología y formas de administración

Xeloda solamente debe ser prescripto por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Xeloda de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se analiza en Tablas 5 y 6, respectivamente.

Posología

Posología recomendada (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).

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 del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m² administrados dos veces al día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguido de un período de descanso de siete días. La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800 – 1.000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un período de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m² de irinotecán. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina.

Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con el Prospecto Información para el Profesional 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 Información para el Profesional de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se aconseja tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Revisión julio 2020: FINAL.

19

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 3.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
D.N.I.: 3.336.789
APODERADA

IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m² en infusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con el Prospecto Información para el Profesional 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 Xeloda

Tabla 5. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.250 mg/m²

	Nivel de dosis de 1.250 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1.250 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27-1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39-1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53-1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67-1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79-1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93-2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07-2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Tabla 6. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.000 mg/m²

	Nivel de dosis de 1.000 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1.000 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1.150	1	2	800	600
1,27-1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39-1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53-1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67-1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79-1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93-2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07-2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Ajustes posológicos durante el tratamiento

General

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 en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser potencialmente mortales, como por ejemplo, alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación, se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad.

Tabla 7. Pauta de reducción de dosis de capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)

Grados de toxicidad *	Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
• <i>Grado 1</i>	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
• <i>Grado 2</i>		
- 1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
- 2ª Aparición		75%
- 3ª Aparición		50%
- 4ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• <i>Grado 3</i>		
- 1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
- 2ª Aparición		50%
- 3ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• <i>Grado 4</i>		
- 1ª Aparición	Interrumpir de forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
- 2ª Aparición	Interrumpir de forma permanente	No procede

* 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 la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo a la Tabla 7 para capecitabina y conforme a lo indicado en su Prospecto Información para el Profesional para el(los) otro(s) medicamento(s).

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

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

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

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

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar según lo indicado en la Tabla 7 para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su Prospecto Información para el Profesional para el(los) otro(s) medicamento(s).

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para capecitabina en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama.

Pacientes de edad avanzada

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

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

Se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes \geq 60 años tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m² dos veces al día.

Pacientes con 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 grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una disminución de dosis para una dosis inicial de 1.000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal leve (clearance de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la Tabla 7, incluida más arriba, 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 Xeloda. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (*véase también Pacientes de edad avanzada*).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Formas de administración

Los comprimidos de Xeloda se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

Los comprimidos de Xeloda no se deben triturar ni dividir.

Contraindicaciones

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a capecitabina, a cualquiera de los excipientes o a fluorouracilo.
- Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) (*véase Precauciones y advertencias*).
- 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 por debajo de 30 ml/min).
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (*véase Interacciones*).
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

Precauciones y advertencias

Efectos tóxicos que limitan la dosis

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

Revisión julio 2020: FINAL.

25

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 13.18.13.067
APODERADA

Diarrea

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (por ejemplo, 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 aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (*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 causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando capecitabina se da concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (*véase Posología y formas de administración*).

Síndrome mano-pie

El síndrome mano-pie también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia. El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

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

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

Revisión julio 2020: FINAL.

26


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO


ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

En pacientes tratados con Xeloda existe cierta evidencia de que el dexpanthenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiotoxicidad

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

Hipocalcemia e hipercalcemia

Se ha observado hipocalcemia e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo- o hipercalcemia preexistente (*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 éstos pueden agravarse durante el tratamiento con capecitabina.

Anticoagulación con derivados de cumarina

En un estudio de interacción con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el ABC medio (+ 57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (*véase Interacciones*).

Revisión julio 2020: FINAL.

27

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 18.336.789
APODERADO

IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 18.336.789
APODERADA

Página 29 de 226

Brivudina

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

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 en caso de que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $> 3,0 \times \text{ULN}$ o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $> 2,5 \times \text{ULN}$. El tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Insuficiencia renal

La incidencia de reacciones adversas de grado 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 dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con deficiencia de DPD tienen por tanto un incremento del riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

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

Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con deficiencia completa de DPD tienen un mayor riesgo de reacciones potencialmente mortales o mortales, y no deben recibir tratamiento con Xeloda (*véase Contraindicaciones*).

Revisión julio 2020: FINAL.

28

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 13.336.789
APODERADA

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta entre el 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta junto con otras medidas de rutina para la reducción de la dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Test de deficiencia de DPD

Se recomienda realizar pruebas fenotípicas y/o genotípicas antes del inicio de tratamiento con Xeloda a pesar de las dudas sobre las metodologías óptimas de pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

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

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

Determinadas mutaciones homocigotas y mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (por ejemplo, combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) son conocidas por producir una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de la DPD.

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

La frecuencia del genotipo heterocigoto c.1905+1G>A en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de alrededor del 1%, 1,5% para las variantes c.2846A>T, 2,6-6,3% para c.1236G>A/HapB3, y del 0,07% al 0,1% para c.1679T>G.

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

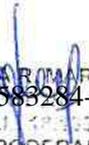
Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

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

Revisión julio 2020: FINAL.

29


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO


ANDREA ROMÁRGARIDE
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 12.102.867
APODERADA

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un riesgo incrementado de toxicidad. A pesar de las dudas sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y ≤ 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Complicaciones oftalmológicas

Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar complicaciones oftalmológicas, tales como queratitis y trastornos de la córnea, sobre todo si tienen antecedentes de alteraciones oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los trastornos oculares cuando clínicamente se considere apropiado.

Reacciones cutáneas graves

Xeloda puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento con Xeloda en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

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

Los comprimidos de Xeloda no se deben triturar ni dividir. En caso de exposición bien del paciente o del cuidador a comprimidos de Xeloda triturados o divididos pueden aparecer reacciones adversas relacionadas (*véase Reacciones adversas*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con capecitabina. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con capecitabina, esta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de capecitabina. Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de capecitabina.

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si capecitabina se elimina en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de capecitabina en la producción de leche o su presencia en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Dado que el potencial daño para el lactante es desconocido, la lactancia debe ser interrumpida mientras se recibe tratamiento con capecitabina y hasta 2 semanas después de la dosis final.

Fertilidad

No hay datos sobre Xeloda y su impacto en la fertilidad. En los estudios pivotaes de Xeloda se incluyeron mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método aceptable del control de la natalidad para evitar el embarazo durante el estudio y durante un período razonable después de finalizar éste.

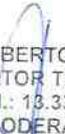
En estudios en animales se han observado efectos en la fertilidad (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Revisión julio 2020: FINAL.

31


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO


ANDREA R. MARGARIDE
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 28.172.057
APODERADA

Interacción con otros medicamentos

Brivudina

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropirimidinas (por ejemplo, capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por labrivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con capecitabina (*ver Contraindicaciones y Precauciones y advertencias*). Debe existir al menos un período de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

Sustratos del citocromo P450 2C9

Además de la warfarina, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra capecitabina y el sustrato 2C9 (por ejemplo, fenitoína), (*véase también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina a continuación y en Precauciones y advertencias*).

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 la cumarina, tales como warfarina y fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses después de iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina aumentó el ABC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe la isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) 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 monitorear regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína concomitantemente con capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

Ácido folínico / Ácido fólico

Un estudio de combinación con capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2.000 mg/m² por día cuando capecitabina se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral). Puede ser relevante un aumento de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

Antiácido

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

Alopurinol

Se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.

Interferón alfa

Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de capecitabina fue de 2.000 mg/m² por día mientras que fue de 3.000 mg/m² por día cuando se empleó capecitabina sola.

Radioterapia

La dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT de capecitabina es de 2.000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino

Cuando se administró capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

Bevacizumab

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

Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3.000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante. En *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*, se detallan los principales ensayos realizados, incluyendo el diseño de los mismos y los principales resultados de eficacia.

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.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por el Investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina se enumeran en la Tabla 8 para capecitabina administrada en monoterapia y en la Tabla 9 para capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Revisión julio 2020: FINAL.

34

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA MARGARIDE
D.N.I.: 13.336.789
APODERADA
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT

Capecitabina en monoterapia

En la Tabla 8 se incluyen las RAMs asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.900 pacientes (estudios M66001, SO14695, y SO14796). Las RAMs se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

Revisión julio 2020: FINAL.

35


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 43.336.789
APODERADO


ANDREA B. MARGARIDE
CODIFICADO
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 43.336.789
APODERADA

Tabla 8. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias			
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</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 por hongos Infección Abscesos dentales	
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluso quistes y pólipos)</i>			Lipoma	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Neutropenia Anemia	Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica Aumento del índice normalizado internacional (INR)/Tiempo prolongado de protrombina	

Revisión julio 2020: FINAL.

36

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 30.713.067
APODERADA

Tabla 8. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia (continuación)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias			
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Deshidratación Disminución del peso	Diabetes Hipotasemia Alteración del apetito Malnutrición Hipertrigliceridemia	
<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 Sincope Trastornos del equilibrio Trastornos sensoriales Neuropatía periférica	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)
<i>Trastornos oculares</i>		Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Irritación ocular	Agudeza visual disminuida Diplopía	Estenosis del conducto lagrimal (rara) Alteración corneal (rara) Queratitis (rara) Queratitis puntiforme (rara)

Tabla 8. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia (continuación)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias			
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			Vértigo Dolor de oídos	
<i>Trastornos cardiacos</i>			Angina inestable Angina de pecho Isquemia miocárdica/infarto Fibrilación atrial Arritmia Taquicardia Taquicardia sinusal Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara) Prolongación QT (rara) Torsade de pointes (rara) Bradicardia (rara) Vasoespasma (rara)
<i>Trastornos vasculares</i>		Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas Hipertensión Petequias Hipotensión Rubor con sensación de calor Sensación de frío periférico	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea Epistaxis Tos Rinorrea	Embolia pulmonar Neumotórax Hemoptisis Asma Disnea de esfuerzo	

Revisión julio 2020: FINAL.

38

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Tabla 8. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia (continuación)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias			
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Vómitos Náuseas Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal Estreñimiento Dolor en el tracto superior del abdomen Dispepsia Flatulencia Sequedad de boca	Obstrucción intestinal Ascitis Enteritis Gastritis Disfagia Dolor en el tracto inferior del abdomen Esofagitis Malestar abdominal Enfermedad de reflujo gastroesofágico Colitis Sangre en las heces	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Hiperbilirrubinemia/ Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara) Hepatitis colestásica (rara)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome de 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	Ampollas Úlceras cutáneas Rash Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema palmar Hinchazón de la cara Púrpura Síndrome de hipersensibilización a la radiación	Lupus eritematoso cutáneo (rara) Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara) (véase <i>Precauciones y advertencias</i>)

Tabla 8. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia (continuación)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias			
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia	Hinchazón de las articulaciones Dolor de huesos Dolor facial Rigidez musculoesquelética Debilidad muscular	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Hidronefrosis Incontinencia urinaria Hematuria Nicturia Aumento de la creatinina sanguínea	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Hemorragia vaginal	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga Astenia	Fiebre Edema periférico Malestar Dolor torácico	Edema Escalofríos Sintomatología gripal Rigidez Aumento de la temperatura corporal	

** Basado en la experiencia poscomercialización, el síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar persistente o grave puede eventualmente conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares (véase Precauciones y advertencias).

Revisión julio 2020: FINAL.

40

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

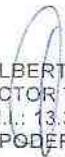
Capecitabina en terapia de combinación

La Tabla 9 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las RAMs se han incorporado en el grupo de frecuencia apropiado (muy frecuentes o frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y **que difieren** de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia (véase Tabla 8). Las RAMs poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en la literatura y/o en el Prospecto Información para el Profesional correspondiente).

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

Revisión julio 2020: FINAL.

41


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

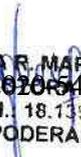
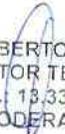

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 18.119.067
APODERADA

Tabla 9. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias		
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</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 de la sangre y del sistema linfático</i>	*Neutropenia *Leucopenia *Anemia *Fiebre neutropénica Trombocitopenia	Depresión de la médula ósea *Neutropenia febril	

Revisión julio 2020: FINAL.

42


 LUIS ALBERTO CRESTA
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789
 APODERADO


 ANDREA MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Tabla 9. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia (continuación)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias		
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>
<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>		Alteraciones 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 del lagrimeo	Trastornos visuales Ojo seco Dolor ocular Alteración visual Visión borrosa	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Zumbido en los oídos Hipoacusia	
<i>Trastornos cardíacos</i>		Fibrilación atrial Isquemia cardíaca/infarto	

Tabla 9. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia (continuación)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias		
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>
<i>Trastornos vasculares</i>	Edema de las extremidades inferiores Hipertensión *Embolismo y trombosis	Rubor Hipotensión Crisis hipertensiva Sofocos Flebitis	
<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 superior gastrointestinal Ulceración de la boca Gastritis Distensión abdominal Enfermedad del reflujo gastroesofágico Dolor bucal Disfagia Hemorragia rectal Dolor en el tracto inferior del abdomen Disestesia oral Parestesia oral Hipoestesia oral Molestia abdominal	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Alteración de la función hepática	
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	Alopecia Alteración ungueal	Hiperhidrosis Rash eritematoso Urticaria Sudores nocturnos	

Revisión julio 2020: FINAL.

44

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
DIRECCIÓN GENERAL DE APN-DGA#ANMAT
D.N.I.: 18.419.067
APODERADA

Tabla 9. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia (continuación)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias		
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>
<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 renal de creatinina Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Fiebre Debilidad *Letargia Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa Dolor en las extremidades Dolor Escalofríos Dolor torácico Síntomatología 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	

Tabla 9. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia (continuación)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencias		
	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i>
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Contusión	

† Para el cálculo de la frecuencia de cada RAM se tuvo en cuenta todos los grados. Para los términos marcados con “+” el cálculo de la frecuencia se basó en las RAMs de grado 3-4. Las RAMs se han agregado en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación.

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie (véase Precauciones y advertencias)

Para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un brazo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1.000 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

En un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2.066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina (IC del 95%: 201-288). En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina (0,1*kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente \geq 1).

Diarrea (véase Precauciones y advertencias)

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

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento en la dosis acumulada de capecitabina (0,1*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

Cardiotoxicidad (véase Precauciones y advertencias)

Además de las RAMs descriptas en las Tablas 8 y 9, y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase III y 5 ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes RAMs con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía

Además de las RAMs descriptas en las Tablas 8 y 9, y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descriptos anteriormente, se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

Revisión julio 2020: FINAL.

47

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARITA
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.133.067
APODERADA

Exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos

En el caso de exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos, han sido reportadas las siguientes reacciones adversas: irritación ocular, inflamación ocular, rash cutáneo, cefalea, parestesia, diarrea, náuseas, irritación gástrica y vómitos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (véase Posología y formas de administración)

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

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Sexo

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Revisión julio 2020: FINAL.

48

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I. 13.336.789
APODERADO

ANDREA S. MARGARIDE
DIRECTORA TECNICA
D.N.I. 18.133.067
APODERADA

Pacientes con insuficiencia renal (véanse Posología y formas de administración, Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas).

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n = 268, versus 41% en leves n = 257 y 54% en moderados n = 59, respectivamente) (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve, así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Xeloda® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”**

Sobredosificación

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

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

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

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Revisión julio 2020: FINAL.

49

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 19.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDA
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.739.067
APODERADA

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben seguir los procedimientos de manejo seguro de medicamentos citotóxicos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de 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 de los niños.

Presentación

Comprimidos recubiertos con 150 mg	envase con 60
Comprimidos recubiertos con 500 mg	envase con 120

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.187.

Revisión julio 2020: FINAL.

50


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.836.789
APODERADO


ANDREA MARGARIDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Página 52 de 226

Elaborado para: F. Hoffmann La Roche S.A.
Basilea, Suiza

Por: F. Hoffmann La Roche Inc.
Nutley, NJ, EE.UU.

Importado por: Productos Roche S.A.Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas,
Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de la última revisión: julio 2020.

*RI+EMA(II0085)+DHPC(2018-25 y 2020-6)+ANMAT (Nvo link RA y Rta corte de
plazos)+CDS: 15.0C.*

Revisión julio 2020: FINAL.

51

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA DOMESTICO
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.100.067
APODERADA

Página 53 de 226



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-58967027 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 51 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 19:01:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 19:01:49 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Xeloda® 150 mg y 500 mg comprimidos recubiertos
Capecitabina

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Xeloda y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Xeloda
3. Cómo es el tratamiento con Xeloda
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Xeloda
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES XELODA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Xeloda pertenece al grupo de fármacos conocido como “medicamentos citostáticos”, que detienen el crecimiento de células cancerosas. Xeloda contiene capecitabina, y por sí mismo no es un medicamento citostático. Sólo después de ser absorbido en el organismo se transforma en un medicamento activo anticáncer (más en el tejido tumoral que en el tejido normal).

Xeloda se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, gástrico, o de mama. Además, Xeloda se usa para prevenir la aparición de nuevo del cáncer de colon después de la eliminación completa del tumor mediante cirugía.

Xeloda se puede utilizar sólo o en combinación con otros medicamentos.

Revisión julio 2020: FINAL.

1


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 48.336.789
APODERADO


ANDREA F. M. GARCÍA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Página 110 de 226

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR XELODA

No debe administrarse Xeloda si

- es alérgico a capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*véase en la Sección 6. Contenido del envase e información adicional*). Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento,
- anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como fluorouracilo),
- está embarazada o en período de lactancia,
- tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia),
- tiene enfermedades graves del hígado o problemas de riñón,
- sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD),
- está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zóster (varicela o herpes).

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de empezar a tomar Xeloda si

- Sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD),
- tiene un familiar que tiene deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD),
- padece enfermedades de hígado o riñón,
- padece o ha padecido problemas de corazón, por ejemplo, un latido irregular del corazón o dolores en el pecho y espalda provocado por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre al corazón,
- padece enfermedades del cerebro, por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro, o daño en los nervios (neuropatía),
- tiene desequilibrio del calcio (ver en los análisis de sangre),
- padece diabetes,
- debido a las náuseas y vómitos no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo,
- tiene diarrea,
- está deshidratado o llega a deshidratarse,
- tiene desequilibrio de iones en sangre (desequilibrio de electrolitos, ver en análisis),
- tiene antecedentes de problemas en los ojos, ya que necesitará un seguimiento extra de sus ojos,
- tiene una reacción grave en la piel.

Revisión julio 2020: FINAL.

2

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-54583288-7-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Deficiencia de Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPD)

La deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que esté en tratamiento con determinados medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma Xeloda, tiene mayor riesgo de reacciones adversas graves (indicadas en la *Sección 4. Posibles reacciones adversas*). Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tiene actividad de la enzima, no debe tomar Xeloda. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial) su médico puede prescribirle una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, podrían producirse reacciones adversas graves o potencialmente mortales.

Niños y adolescentes

Xeloda no está indicado en niños y adolescentes. No administre Xeloda a niños y adolescentes.

Uso de Xeloda con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es muy importante, ya que si toma más de un medicamento a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos.

No debe tomar brivudina (un medicamento antiviral para el tratamiento de herpes zóster o varicela) al mismo tiempo que recibe tratamiento con capecitabina (incluyendo cualquier período de descanso cuando no está tomando ningún comprimido de capecitabina).

Si ha tomado brivudina debe esperar al menos 4 semanas después de acabar brivudina antes de empezar a tomar capecitabina. Véase también al comienzo de esta Sección “No debe administrarse Xeloda si...”

También tiene que ser muy cuidadoso si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

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

Revisión julio 2020: FINAL.

3

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
IF-2020-09438528-APN-CDCA#ANMAT
D.N.I.: 18.133.967
APODERADA

Toma de Xeloda con alimentos y bebidas

Debe tomar Xeloda antes de pasados 30 minutos después de haber comido.

Embarazo y lactancia

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

No debe tomar Xeloda si se encuentra embarazada o cree que puede estarlo.

No debe amamantar al bebé si está tomando Xeloda y hasta 2 semanas después de la última dosis.

Si es usted una mujer que podría quedarse embarazada debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Xeloda y hasta 6 meses después de la última dosis.

Si es usted un paciente varón y su pareja femenina podría quedarse embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Xeloda y hasta 3 meses después de la última dosis.

Conducción y uso de máquinas

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

Xeloda contiene lactosa anhidra

Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON XELODA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

Xeloda debe ser recetado solamente por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de Xeloda depende de su superficie corporal. Ésta se calcula midiendo su altura y su peso. La dosis habitual para adultos es de 1.250 mg/m² de superficie corporal dos veces al día (mañana y noche). A continuación, damos dos ejemplos: una persona cuyo peso sea de 64 kg y mida 1,64 m tiene una superficie corporal de 1,7 m², por lo que debe tomar 4 comprimidos de 500 mg y 1 comprimido de 150 mg dos veces al día. Una persona cuyo peso sea de 80 kg y mida 1,80 m tiene una superficie corporal de 2,0 m², por lo que debe tomar 5 comprimidos de 500 mg dos veces al día.

Revisión julio 2020: FINAL.

4

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

IF-2020-24585784-APN-DGA#ANMAT
ANDREA F. MARONDEGA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Página 113 de 226

Su médico le indicará qué dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo.

Su médico puede indicarle que tome una combinación de comprimidos de 150 mg y 500 mg para cada dosis.

- Tome los comprimidos por la **mañana** y por la **noche**, según lo prescripto por su médico.
- Tome los comprimidos **antes de que hayan pasado 30 minutos después de haber terminado de desayunar o cenar y trágelos enteros con agua**. No triture ni divida los comprimidos. Si no puede tragar los comprimidos de Xeloda enteros, dígaselo a su médico.
- Es importante que tome toda su medicación según se lo haya recetado su médico.

Los comprimidos de Xeloda por lo general se administran durante 14 días seguidos de un período de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ningún comprimido). Este período de 21 días es un ciclo de tratamiento.

En combinación con otros medicamentos la dosis habitual en adultos puede ser de menos de 1.250 mg/m² de superficie corporal, y puede ser necesario que tome los comprimidos durante un período de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin período de descanso).

Si toma más Xeloda del que debe

Si toma más Xeloda del que debe, contacte a su médico lo antes posible antes de tomar la dosis siguiente.

Podría padecer las siguientes reacciones adversas si toma más capecitabina de la que debe: sensación de malestar, diarrea, inflamación o ulceraciones en los intestinos o en la boca, dolor o sangrado en el intestino o en el estómago, o depresión de la médula ósea (disminución de ciertos tipos de células sanguíneas). Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas.

Si olvidó tomar Xeloda

No tome la dosis olvidada. **No** tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En su lugar, continúe su pauta posológica habitual y consulte con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Xeloda

La interrupción del tratamiento con capecitabina no produce reacciones adversas. En caso que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (conteniendo, por ejemplo, acenocumarol), la finalización del tratamiento con capecitabina puede requerir que su médico ajuste las dosis del anticoagulante.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

DEJE de tomar Xeloda inmediatamente y póngase en contacto con su médico si aparecen algunos de estos síntomas:

- **Diarrea:** si tiene un incremento de 4 o más deposiciones con respecto a sus deposiciones normales de cada día o tiene diarrea nocturna.
- **Vómitos:** si vomita más de una vez en un período de 24 horas.
- **Náuseas:** si pierde el apetito y la cantidad de alimento que toma cada día es mucho menor de lo habitual.
- **Estomatitis:** si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta.
- **Reacción cutánea en manos y pies:** si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo de manos y/o pies.
- **Fiebre:** si tiene una temperatura de 38°C o superior.
- **Infección:** si tiene signos de infección causada por bacterias o virus u otros organismos.
- **Dolor en el pecho:** si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.
- **Síndrome de Stevens-Johnson:** si tiene erupciones rojas o moradas dolorosas que se propagan y ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (por ejemplo, boca y labios), en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (por ejemplo, bronquitis) y/o fiebre.

Si se detecta a tiempo, estas reacciones adversas normalmente mejoran a los 2 o 3 días después de interrumpir el tratamiento. No obstante, si estas reacciones adversas continúan, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Su médico puede indicarle que reinicie el tratamiento con una dosis más baja.

Si presenta estomatitis grave (irritación en la boca y/o garganta), inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia (aumento del riesgo de infecciones), o neurotoxicidad durante el primer ciclo de tratamiento, es posible que exista una deficiencia de DPD (véase la Sección 2. *Qué información necesita saber antes de recibir Xeloda, Precauciones y advertencias*).

La reacción cutánea en las manos y pies puede conducir a la pérdida de la huella digital, lo cual puede afectar a su identificación mediante el análisis de la huella dactilar.

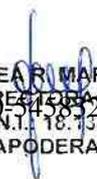
Además de lo anterior, cuando Xeloda se usa sólo, las reacciones adversas **muy frecuentes** que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas son:

- dolor abdominal,
- sarpullido, piel seca o con picazón,
- cansancio,
- pérdida de apetito (anorexia).

Revisión julio 2020: FINAL.

6


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.733.067
APODERADA

IF-2020-34585284-APN-DGA#ANMAT

Estas reacciones adversas pueden ser graves; por lo tanto, **contacte siempre a su médico inmediatamente** cuando comience a sentir una reacción adversa. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con Xeloda. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que la reacción adversa continúe o llegue a ser grave.

Otras reacciones adversas son:

Reacciones adversas **frecuentes** que pueden afectar *hasta 1 de cada 10 personas* incluyen:

- Disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (mirar en los análisis).
- Deshidratación, pérdida de peso.
- Falta de sueño (insomnio), depresión.
- Dolor de cabeza, somnolencia, mareo, sensación rara en la piel (sensación de hormigueo o entumecimiento), alteraciones del gusto.
- Irritación ocular, aumento de lágrimas, enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis).
- Inflamación de las venas (tromboflebitis).
- Dificultad para respirar, hemorragias nasales, tos, mucosidad nasal.
- Herpes labial o infecciones por otros herpes.
- Infecciones pulmonares o de las vías respiratorias (por ejemplo, neumonía o bronquitis).
- Hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, indigestión, aumento de flatulencias, sequedad de boca.
- Sarpullido en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón (prurito), cambio de color de la piel, pérdida de la piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas.
- Dolor en las articulaciones, o en las extremidades, pecho o espalda.
- Fiebre, hinchazón de las extremidades, sensación de malestar.
- Problemas con la función del hígado (visto en los análisis de sangre) y aumento de bilirrubina en sangre (excretada por el hígado).

Reacciones adversas **poco frecuentes** que pueden afectar *hasta 1 de cada 100 personas* incluyen:

- Infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel, infección en la nariz y garganta, infecciones por hongos (incluyendo los de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales.
- Inflamación de la piel (lipomas).
- Disminución de las células sanguíneas incluyendo las plaquetas, dilución de la sangre (visto en los análisis).
- Alergias.
- Diabetes, disminución de potasio en sangre, malnutrición, incremento de triglicéridos en sangre.
- Estado de confusión, ataques de pánico, depresión, disminución de la libido.
- Dificultad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastorno del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y sensaciones alteradas.
- Visión borrosa o doble.
- Vértigos, dolor de oídos.
- Latidos irregulares del corazón y palpitaciones (arritmias), dolor de pecho y ataque al corazón (infarto).
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, presión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías, manchas moradas en la piel.

Revisión julio 2020: FINAL.

7

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 18.336.789
APODERADO

ANDREA BORGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- Formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, disnea de esfuerzo.
- Obstrucción intestinal, acumulación de líquido en el abdomen, inflamación del intestino delgado o grueso, del estómago o del esófago, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, acidez (reflujo de los alimentos desde el estómago), sangre en las heces.
- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos).
- Úlcera cutánea y ampollas, reacción de la piel con la luz del sol, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara.
- Hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor de huesos, debilidad o rigidez muscular.
- Acumulación de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de la micción durante la noche, incontinencia, sangre en la orina, incremento de creatinina en sangre (signo de disfunción renal).
- Sangrado inhabitual de la vagina.
- Hinchazón (edema), escalofríos y rigidez.

Algunas de estas reacciones adversas son más frecuentes cuando capecitabina se utiliza con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer. Otras reacciones adversas observadas son las siguientes:

Reacciones adversas **frecuentes** que pueden afectar *hasta 1 de cada 10 personas* incluyen:

- Disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre.
- Dolor neuropático.
- Pitido o zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición.
- Inflamación en las venas.
- Hipo, cambio en la voz.
- Dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor en la mandíbula.
- Sudoración, sudores nocturnos.
- Espasmos musculares.
- Dificultad para orinar, sangre o proteínas en la orina.
- Moretones o reacciones en el lugar de la inyección (causados por los medicamentos administrados en inyecciónal mismo tiempo).

Reacciones adversas **raras** que pueden afectar *hasta 1 de cada 1.000 personas* son:

- Estrechamiento u obstrucción del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal).
- Fallo hepático.
- Inflamación que conduce a la disfunción u obstrucción en la secreción de bilis (hepatitis colestásica).
- Cambios específicos en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT).
- Ciertos tipos de arritmias (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia).
- Inflamación de los ojos que provoca dolor ocular y posibles problemas de visión.
- Inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas debido a una enfermedad del sistema inmunológico.

Reacciones adversas **muy raras** que pueden afectar *hasta 1 de cada 10.000 personas* son:

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

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Xeloda® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”*

5. CONSERVACIÓN DE XELODA

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco y la caja, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Xeloda

Comprimidos recubiertos de 150 mg:

El principio activo es capecitabina. Cada comprimido recubierto contiene 150 mg de capecitabina.

Los otros ingredientes son: lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, hipromelosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y mezcla para recubrimiento Opadry® Pink 03A14309.

Comprimidos recubiertos de 500 mg:

El principio activo es capecitabina. Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de capecitabina.

Los otros ingredientes son: lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, hipromelosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y mezcla para recubrimiento Opadry® Pink 03A14380.

Revisión julio 2020: FINAL.

9

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-54583284-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Aspecto de Xeloda y contenido del envase

Comprimidos recubiertos de 150 mg:

Son comprimidos recubiertos de color durazno claro, de forma oblonga, biconvexa, con la marca "150" en uno de los lados y "Xeloda" en el otro. Envase con 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos recubiertos de 500 mg:

Son comprimidos recubiertos de color durazno, de forma oblonga, biconvexa, con la marca "500" en uno de los lados y "Xeloda" en el otro. Envase con 120 comprimidos recubiertos.

Fecha de la última revisión: julio 2020.

RI+EMA(II0085)+DHPC(2018-25 y 2020-6)+ANMAT (Nvo link RA y Rta corte de plazos)+CDS: 15.0C.

Revisión julio 2020: FINAL.

10


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO


ANDREA MARGARIDE
D.N.I.: 18.113.067
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-58967027 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 19:01:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 19:01:34 -03:00