



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-80655076-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-80655076-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XITABIN / CAPECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CAPECITABINA 150 mg – 500 mg; aprobada por Certificado N° 56.459.

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 BIOPROFARMA BAGÓ S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada XITABIN / CAPECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS / CAPECITABINA 150 mg – 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-120518050-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.459, 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. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-80655076-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.01.04 11:48:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.04 11:48:37 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

XITABIN®
CAPECITABINA 150 mg – 500 mg
Comprimidos recubiertos

Vía de administración: oral

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

XITABIN®
Cada comprimido recubierto contiene:

	XITABIN® 150 mg	XITABIN® 500 mg
Capecitabina	150 mg	500 mg
Lactosa monohidrato	8,5 mg	28,3 mg
Croscarmelosa sódica	10,4 mg	34,6 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,84 mg	9,45 mg
Celulosa microcristalina PH 101	8,5 mg	28,3 mg
Estearato de magnesio	2,84 mg	9,45 mg
Povidona K30	5,7 mg	18,9 mg
Opadry II blanco	6,15 mg	20,5 mg
Laca FD&C rojo N°40	0,04 mg	0,12 mg
Laca D&C amarillo N°10	0,12 mg	0,41 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático – antimetabolito
Código ATC: L01BC06.

INDICACIONES

XITABIN® está indicado:

- En el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.
- Para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio Dukes C).
- Para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.
- En combinación con docetaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o

bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS-PROPIEDADES

Farmacodinamia

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del 5-fluorouracilo (5-Fu), que es citotóxico. La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-Fu, la timidina fosforilasa, se encuentra presente en tejidos tumorales y en tejidos normales, aunque en estos últimos, con niveles generalmente más bajos. La capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, en modelos de xenotrasplante de cáncer humano, lo cual puede estar relacionado con la estimulación de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo del 5-Fu por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ADN. La incorporación del 5-Fu también conduce a la inhibición del ARN y la síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto del 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 al 5-Fu con mayor velocidad.

Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de capecitabina se evaluó en el intervalo posológico entre 502 y 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 área bajo la curva (ABC) de 5-Fu aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-Fu en forma mayor que la proporción de dosis, debida a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción

Después de la administración oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente en 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 5-Fu. A la dosis de 1.250 mg/m² en el día 14 (administrada después de los alimentos), las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx} en µg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-Fu y FBAL (α-fluoro-β-alanina) 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-∞} en µg.h/ml fueron 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

Distribución - Unión a proteínas

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

Metabolismo

En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa. Las enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales, pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero 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 (rango = 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-Fu en tumor frente a plasma fue de 21,4 (rango = 3,9 a 59,9, n = 8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue de 8,9 (rango = 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 dihidropirimidina rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA).

Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL), la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina.

Eliminación

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

Terapia combinada

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se realizó un análisis de farmacocinética, después del tratamiento con capecitabina de 505 pacientes con cáncer colorrectal con una 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, los niveles de ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-Fu y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

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

Pacientes con insuficiencia renal

Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer e insuficiencia renal de leve a grave, no hay evidencia de que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-Fu. Se observó que el aclaramiento de creatinina influye sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% de aumento en el ABC cuando el aclaramiento de creatinina se reduce el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Ancianos

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

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

XITABIN® sólo debe ser prescrito por un médico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Los comprimidos de XITABIN® se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis reducida y estándar según la superficie corporal para dosis iniciales de capecitabina de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se analiza en las tablas debajo, respectivamente.

Posología recomendada

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de XITABIN® 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 por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria

total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un período de descanso de siete días.

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

Tratamiento en combinación

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de XITABIN® es de 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 continua. La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de capecitabina.

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

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de XITABIN® en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m² dos veces por día durante 14 días seguido por un período de descanso de 7 días, combinada con docetaxel en dosis de 75 mg/m² en infusión intravenosa de 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la información de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación XITABIN® más docetaxel.

Nivel de dosis 1.250 mg/m² (dos veces por día)					
	Dosis completa 1.250 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 / 500 mg por administración (mañana y noche)		Dosis disminuida (75%) 950 mg/m ²	Dosis disminuida (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

Nivel de dosis 1.000 mg/m² (dos veces por día)					
	Dosis completa 1.000 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 / 500 mg por administración (mañana y noche)		Dosis disminuida (75%) 750 mg/m ²	Dosis disminuida (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	2000	---	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
Generales

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

Toxicidad – Grados del NCIC*	Durante el curso de terapia	Ajuste de dosis para el próximo tratamiento (% de la dosis de inicio)
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1º Aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea grado 0 – 1	100
2º Aparición		75
3º Aparición		50
4º Aparición	Discontinuar el tratamiento permanentemente	No se aplica
Grado 3		
1º Aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que	75

2º Aparición	la toxicidad sea grado 0 - 1	50
3º Aparición	Discontinuar el tratamiento permanentemente	No se aplica
Grado 4		
1º Aparición	Discontinuar en forma permanente o si el medico juzga necesario que el paciente continué con la medicación, interrumpir el tratamiento hasta que se resuelva (grado 0 - 1)	50
2º Aparición	Discontinuar el tratamiento permanentemente	No se aplica

*Criterios de toxicidad común del Instituto del Cáncer de Canadá (versión 1) o con los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de los EE UU (versión 3.0). Para el síndrome mano / pie e hiperbilirrubinemia se utilizan otros criterios.

Hematología

No deberán ser tratados con XITABIN®, los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/l$. Se debe interrumpir el tratamiento con XITABIN®, si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos disminuye por debajo de $1,0 \times 10^9/l$ o que el recuento de plaquetas se reduce por debajo de $75 \times 10^9/l$.

Modificaciones de dosis por toxicidad.

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes, se deben realizar de acuerdo con la tabla anterior para capecitabina y conforme con las instrucciones del prospecto del/de los otro/s agente/s.

Si es necesario demorar el comienzo de un ciclo de tratamiento, debido a XITABIN® o a otro/s agente/s, la administración de todos los agentes 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 XITABIN®, se debe continuar el tratamiento con XITABIN® y se debe ajustar la dosis del otro agente de acuerdo con lo indicado en el prospecto.

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

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

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

Deben realizarse de acuerdo con lo indicado en la misma tabla para capecitabina y de acuerdo con lo indicado en el prospecto de/l/los otro/s agente/s.

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para recomendar un ajuste de dosis. Tampoco se

dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

Insuficiencia renal

XITABIN® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min). La incidencia de las reacciones adversas de grados 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) es mayor con respecto a la población general. Se recomienda administrar, en pacientes con insuficiencia renal basal moderada, una dosis reducida (75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m²).

No es necesaria una reducción de la dosis inicial (1.000 mg/m²), en pacientes con insuficiencia renal basal moderada.

No se precisa ajuste en la dosis inicial, en pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min). Se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grados 2, 3 o 4 durante el tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con XITABIN®, si durante el tratamiento, el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación.

Niños

No existen experiencias en niños menores de 18 años.

Ancianos

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

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes ancianos (\geq 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grados 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja un cuidadoso monitoreo de los pacientes \geq de 60 años.

En combinación con docetaxel: se observó una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 ó 4 relacionados con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 años o más, se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes \geq de 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 por día.

En combinación con irinotecán: se recomienda una disminución de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces por día, en pacientes de 65 años o más, tratados con la combinación de capecitabina con irinotecán.

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.

Hipersensibilidad conocida a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes con deficiencia completa de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).

Durante el embarazo y la lactancia.

En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.

En pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

Si existen contraindicaciones a cualquiera de los agentes del régimen combinado, este agente no debe ser empleado.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie / eritrodisestesia palmoplantar).

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren interrupción permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Diarrea: la capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, circunstancia observada en el 50% de los pacientes. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles líquidos y electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (ej. loperamida). La NCIC/CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un incremento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario.

Deshidratación: La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y se corregirá la deshidratación. No debe reiniciarse 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.

Síndrome mano-pie (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.

Grado 2: eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente.
Grado 3: descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de grados 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y CDDP 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 CDDP.

Cardiotoxicidad: Se asoció la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, que incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria. En pacientes tratados con capecitabina se han descrito arritmias cardíacas, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como, 5-fluorouracilo, capecitabina, tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de la enzima DPD, tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular aquellos con un deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

Aunque la deficiencia de DPD no puede ser definida con precisión, se sabe que los pacientes con determinadas mutaciones homocigotas o determinadas mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen *DPYD* que pueden provocar una ausencia total o casi total de la actividad enzimática de DPD (determinada en ensayos de laboratorio), tienen el mayor riesgo de toxicidad potencialmente mortal o que cause la muerte y no deben tratarse con XITABIN®. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia total de actividad DPD.

En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de terapia, se recomienda, comenzar el tratamiento con una dosis menor. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD (como aquellos con mutaciones heterocigotas en el gen *DPYD*) y donde se considere que los beneficios de XITABIN® superan los riesgos (teniendo en cuenta la conveniencia de un régimen de quimioterapia sin fluoropirimidinas alternativo), deben tratarse con extrema precaución y monitorizar frecuentemente con ajustes de dosis acordes a la toxicidad. No hay datos

suficientes para recomendar una dosis específica en pacientes con actividad parcial de DPD medida por una prueba específica.

En pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con capecitabina, pueden sufrir toxicidades amenazantes para la vida, como una sobredosis aguda. En caso de una toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente. Una interrupción permanente se debe considerar basada en la evaluación clínica del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado.

Monitoreo durante el tratamiento

No existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Reacciones cutáneas graves

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

Hipo- o hipercalcemia: Se observó hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo- o hipercalcemia preexistentes.

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

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

Anticoagulación con derivados de cumarina: En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el ABC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P-450, 2C9. Se debe monitorear estrechamente la respuesta anticoagulante (RIN o tiempo de protrombina), en los pacientes que reciban terapia concomitante con capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante.

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

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

Insuficiencia renal: La incidencia de reacciones adversas de grados 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal.

Como este medicamento contiene lactosa como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (Lapp lactasa) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben ser medicados con XITABIN®

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Embarazo y Lactancia

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 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 meta-análisis 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.

Pacientes con insuficiencia renal

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

INTERACCIONES

Los estudios de interacciones sólo se han llevado a cabo en adultos.

Interacción con otros medicamentos

-Anticoagulantes derivados de la cumarina

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

-Fenitoína

Se observó un aumento 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 en forma concomitante con capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

-Ácido fólico

Un estudio de combinación con capecitabina y ácido fólico (leucovorina) mostró que el ácido fólico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos.

Sin embargo, el ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² por día, mientras que es de sólo

2.000 mg/m² por día cuando se combina con ácido fólico (30 mg, dos veces por día por vía oral).

-Sorivudina y análogos

Se describió una interacción clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-Fu originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, capecitabina no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

Debe existir al menos un período de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina.

-Antiácidos

Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Se observó un 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 registraron interacciones del 5-Fu con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-Fu. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.

-Interacción con citocromo P-450

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

-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 es de 2.000 mg/m² por día, independientemente de que se siga un esquema continuo de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

-Oxaliplatino

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

-Bevacizumab

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

Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se instruyó a los pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos. La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de capecitabina.

Carcinogénesis, Mutagénesis y deterioro de la fertilidad.

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 el sistema gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos fueron reversibles. Se observó con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática sobre el SNC. Se detectó toxicidad cardiovascular (por ejemplo, prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java después de la administración intravenosa (100 mg/kg), pero no así después de la administración oral repetida (1.379 mg/m²/día).

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

En estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se registró un aumento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia. Estos efectos guardaban relación con la dosis.

Se observaron, con altas dosis, 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 un efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (in vitro) y una tendencia positiva en los ensayos de micronúcleo de médula ósea murina (in vivo).

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 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.

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran, en el siguiente cuadro, en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en monoterapia

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.900 pacientes. Las reacciones adversas se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

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

Resumen de los Efectos Adversos descritos en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente ($\geq 1/10$) Todos los grados	Frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Todos los grados	Poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica	Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Infecciones e infestaciones		Infección por herpes Nasofaringitis. Infección del tracto respiratorio inferior.	Sepsis. Infección del tracto urinario. Celulitis. Amigdalitis. Faringitis. Candidiasis oral. Gripe. Gastroenteritis. Infección fúngica. Infección herpética. Absceso dental	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			Lipoma	

(incluye quistes y pólipos)				
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo		Neutropenia. Anemia	Neutropenia febril. Pancitopenia. Granulocitopenia. Trombocitopenia. Leucopenia. Anemia hemolítica. Aumento del índice normalizado internacional (IRN) / tiempo prolongado de protrombina	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	Deshidratación. Disminución del apetito. Disminución del peso.	Diabetes. Hipopotasemia. Trastornos del apetito. Malnutrición. Hipertrigliceridemia.	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio. Depresión	Estado de confusión. Ataque de pánico. Humor deprimido. Disminución de la libido.	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea. Letargia. Vértigo. Parestesia. Disgeusia	Afasia. Alteración de la memoria. Ataxia. Síncope. Trastornos del equilibrio. Trastornos sensoriales. Neuropatía periférica	
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo. conjuntivitis. Irritación ocular.	Agudeza visual disminuida. Diplopía.	
Trastornos del laberinto y oídos			Vértigo. Dolor de oído.	
Trastornos cardiacos			Angina inestable. Angina de pecho. Isquemia miocárdica. Fibrilación auricular Arritmia. Taquicardia. Taquicardia sinusal. Palpitaciones.	
Trastornos vasculares		Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda. Hipertensión. Petequias. Hipotensión. Rubor con sensación de calor. Sensación de frío periférico.	
Trastornos mediastínicos, respiratorios y torácicos		Disnea. Epistaxis. Tos. Rinorrea.	Embolia pulmonar. Neumotórax. Hemoptisis. Asma. Disnea de esfuerzo.	
Trastornos	Diarrea.	Hemorragia	Obstrucción intestinal.	

gastrointestinal es	Vómitos. Náuseas. Estomatitis. Dolor abdominal.	gastrointestinal. Constipación. Dolor abdominal superior. Dispepsia. Flatulencia. Xerostomía.	Ascitis. Enteritis. Gastritis. Disfagia. Dolor abdominal inferior. Esofagitis. Malestar abdominal. Reflujo gastroesofágico. Colitis. Hematoquesia.	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia . Alteraciones en las pruebas de función hepática.	Ictericia	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo - plantar	Rash. alopecia. Eritema. Piel seca. Prurito. Hiperpigmentación cutánea. Rash macular. Descamación cutánea. Dermatitis. Trastornos de la pigmentación. Trastornos ungueales.	Úlcera cutánea. Rash. Urticaria. Reacción de fotosensibilidad. Eritema palmar. Hinchazón del rostro. Púrpura.	
Trastornos músculo esquelético y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades. Dolor de espalda. Artralgia.	Hinchazón de las articulaciones. Dolor óseo. Dolor facial. Rigidez músculo esquelética. Debilidad muscular.	
Trastornos urinarios y renales			Hidronefrosis. Incontinencia urinaria. Hematuria. Nicturia. Aumento de la creatinina sanguínea. Hemorragia vaginal	
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo				
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Fatiga. Astenia	Pirexia. Letargia. Edema periférico. Malestar. Dolor torácico.	Edema. Escalofríos. Sintomatología gripal. Rigidez. Aumento de la temperatura corporal	
Lesiones traumáticas intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos terapéuticos			Ampollas. Sobredosificación	

Capecitabina en terapia de combinación

La siguiente tabla recoge aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las reacciones adversas se han incorporado en el grupo de

frecuencia apropiado (muy frecuente o frecuente) 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. Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las reacciones adversas notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en los prospectos respectivos).

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

Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente Todos los grados	Frecuente Todos los grados
Infecciones e infestaciones		Herpes zóster. Infección del tracto urinario. Candidiasis oral. Infección del tracto respiratorio superior. Rinitis. Gripe. * Infección .Herpes oral
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	* Neutropenia. * Leucopenia. * Anemia. * Neutropenia febril. Trombocitopenia.	Depresión de la médula ósea. * Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	Disminución del apetito	Hipopotasemia. Hiponatremia. Hipomagnesemia. Hipocalcemia. Hiperglucemia.
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño. Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del gusto. Parestesia y disestesia. Neuropatía periférica. Neuropatía periférica sensitiva. Disgeusia. Cefalea	Neurotoxicidad. Temblor. Neuralgia. Reacción de hipersensibilidad. Hipoestesia
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales. Sequedad de ojos. Dolor ocular. Alteración visual. Visión borrosa
Trastornos del laberinto y oídos		Zumbido en los oídos. Hipoacusia
Trastornos cardiacos		Fibrilación auricular. Isquemia cardiaca/infarto.
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores. Hipertensión. *Embolismo y trombosis	Rubor. Hipotensión . Crisis hipertensiva. Acaloramiento. Flebitis
Trastornos mediastínicos, respiratorios y torácicos	Dolor en la garganta. Disestesia faríngea	Hipo. Dolor faríngeolaríngeo. Disfonía
Trastornos	Estreñimiento. Dispepsia	Hemorragia del tracto superior

gastrointestinales		gastrointestinal. Ulceración bucal. Gastritis. Distensión abdominal. Enfermedad del reflujo gastroesofágico. Dolor bucal. Disfagia. Hemorragia rectal. Dolor en el tracto inferior del abdomen. Disestesia oral. Parestesia oral. Hipoestesia oral. Molestia abdominal.
Trastornos hepatobiliares		Función hepática alterada
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Alopecia. Alteración ungueal	Hiperhidrosis. Rash eritematoso. Urticaria. Sudores nocturnos.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia. Artralgia. Dolor en las extremidades.	Dolor en la mandíbula. Espasmos. Trismo. Debilidad muscular.
Trastornos urinarios y renales		Hematuria. Proteinuria. Disminución del aclaramiento de creatinina renal. Disuria.
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Pirexia. Debilidad. * Letargia. Intolerancia a la temperatura.	Inflamación de las mucosas. Dolor en las extremidades. Dolor. Escalofríos. Dolor torácico. Sintomatología gripal. *Fiebre. Reacciones relacionadas con la infusión. Reacción en el lugar de la inyección. Dolor en el lugar de la infusión. Dolor en el lugar de la inyección.
Lesiones traumáticas intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos terapéuticos		Contusión

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

Experiencia post-comercialización

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

Muy raras: Estenosis del conducto lagrimal.

Muy raras: insuficiencia hepática y hepatitis colestásica.

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie: para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m² administrada dos veces por día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia, la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un grupo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1.000 mg/m² administrada dos veces por día en los días 1 al 14 de cada 3

semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o en combinación, 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 85%: 201-288). Las siguientes covariables se asociaron con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie, que fueron estadísticamente significativos: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina ($0,1 \cdot \text{kg}$), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥ 1).

-Diarrea: la capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, que fue observado en más del 50% de los pacientes. Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea: 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 ($0,1 \cdot \text{kg}$) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

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

-Encefalopatía: además de las reacciones adversas descritas y basándose en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descritos anteriormente se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

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:

0800-444-8694

Tel. 4962-6666/2247

Hospital Dr. A. Posadas:

0-800-333-0160

Tel. 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

XITABIN® 150 mg: envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

XITABIN® 500 mg: envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente entre 15° y 30°C

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

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

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Béccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1643AVK)

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56459

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

Fecha última revisión:

Código:



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-80655076 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.13 09:48:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.13 09:48:08 -03:00