



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-151339832-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-151339832-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CAPECITABINA VARIFARMA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 500 mg; aprobado por Certificado N° 54.954.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada CAPECITABINA VARIFARMA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-06456749-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-06457218-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.954, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EX-2023-151339832-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.02.26 17:09:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.26 17:09:45 -03:00

	<p style="text-align: center;">CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p style="text-align: center;">Información al paciente</p>
---	---	---

INFORMACION PARA EL PACIENTE

CAPECITABINA VARIFARMA

CAPECITABINA 500 MG

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (**ver Reacciones adversas**).

Contenido del prospecto

1. Qué es Capecitabina Varifarma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Capecitabina Varifarma
3. Cómo tomar Capecitabina Varifarma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Capecitabina Varifarma
6. Contenido del envase e información adicional

¿Qué es Capecitabina Varifarma y para qué se utiliza?

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

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

Capecitabina Varifarma se puede utilizar sólo o en combinación con otros medicamentos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Capecitabina Varifarma

No tome Capecitabina Varifarma

- si es alérgico a capecitabina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (**ver Forma farmacéutica**). Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento,

	<p style="text-align: center;">CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p style="text-align: center;">Información al paciente</p>
---	---	---

- si anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como fluorouracilo),
- si está embarazada o en periodo de lactancia,
- si tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia),
- si tiene enfermedades graves de hígado o problemas de riñón,
- si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD),
- si está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de empezar a tomar Capecitabina Varifarma

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

Deficiencia de 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 Capecitabina Varifarma, tiene un mayor riesgo de efectos adversos graves (ver Posibles efectos adversos). Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tiene actividad de la enzima, no debe tomar Capecitabina Varifarma. 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 efectos adversos graves o potencialmente mortales.

Niños y adolescentes

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Información al paciente
---	--	--------------------------------

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

Uso de Capecitabina Varifarma con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera 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 del herpes zóster o varicela) al mismo tiempo que recibe tratamiento con capecitabina (incluyendo cualquier periodo 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. Ver también la sección “No tome Capecitabina Varifarma”

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

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

Toma de Capecitabina Varifarma con alimentos y bebidas

Debe tomar Capecitabina Varifarma antes de pasados 30 minutos después de haber comido.

Embarazo y lactancia

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

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

No debe dar de mamar al bebé si está tomando Capecitabina Varifarma y hasta 2 semanas después de la última dosis.

Si es usted es una mujer que podría quedarse embarazada debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Capecitabina Varifarma 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 Capecitabina Varifarma y hasta 3 meses después de la última dosis.

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Información al paciente
---	--	--------------------------------

Conducción y uso de máquinas

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

Capecitabina Varifarma 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 tomar Capecitabina Varifarma

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Capecitabina Varifarma 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 Capecitabina Varifarma 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.

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

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

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

	<p style="text-align: center;">CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p style="text-align: center;">Información al paciente</p>
---	---	---

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 periodo de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin periodo de descanso).

Si toma más Capecitabina Varifarma del que debe

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

Podría padecer los siguientes efectos adversos si toma más capecitabina de la que debe: sensación de malestar, diarrea, inflamación o ulceraciones en el estómago o 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). Consulte a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas.

Si olvidó tomar Capecitabina Varifarma

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

Si interrumpe el tratamiento con Capecitabina Varifarma

La interrupción del tratamiento con capecitabina no produce efectos adversos. En caso de que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (conteniendo p. ej. 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, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

DEJE de tomar Capecitabina Varifarma 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.
- **Vómito:** si vomita más de una vez en un período de 24 horas.
- **Náuseas:** si pierde el apetito y la cantidad de alimento que come 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 las manos y pies:** si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo en manos y/o pies.

	<p style="text-align: center;">CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p style="text-align: center;">Información al paciente</p>
---	---	---

- **Fiebre:** si tiene una temperatura de 38°C o superior.
- **Infeción:** 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 Steven-Johnson:** si tiene erupciones rojas o moradas, dolorosas, que se propagan, ampollas u otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (p.ej. boca y labios), en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p.ej. bronquitis) y/o fiebre.
- **Angioedema:** busque atención médica de inmediato si nota alguno de los siguientes síntomas; es posible que necesite tratamiento médico urgente: hinchazón principalmente de la cara, los labios, la lengua o la garganta que dificulta tragar o respirar, picazón y erupciones. Podría ser un signo de angioedema.

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

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 (**ver Advertencias y precauciones**).

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

Además de lo anterior, cuando Capecitabina Varifarma se usa sólo, los efectos adversos 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)

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, **contacte siempre a su médico inmediatamente** cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con Capecitabina Varifarma. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que el efecto adverso continúe o llegue a ser grave.

Otros efectos adversos son:

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

- disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (mirar en los análisis)

	<p style="text-align: center;">CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p style="text-align: center;">Información al paciente</p>
---	---	---

- 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, moqueo 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, gases (aumento de flatulencias), sequedad de boca
- sarpullidos 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)

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

- infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel, 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 incluido 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 problemas con la sensación
- 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, tensión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías, manchas moradas en la piel
- formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, disnea de esfuerzo
- obstrucción intestinal, acumulación de líquido en el abdomen, inflamación del intestino delgado o grueso, del estómago o del esófago, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, acidez (reflujo de los alimentos desde el estómago), sangre en las heces
- ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos)

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Información al paciente
---	--	--------------------------------

- 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, aumento de creatinina en sangre (signo de disfunción renal)
- sangrado inhabitual de la vagina
- hinchazón (edema), escalofríos y rigidez

Efectos adversos raros (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 causa dolor ocular y posibles problemas de visión
- inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas debido a una enfermedad del sistema inmunológico
- hinchazón principalmente de la cara, los labios, la lengua o la garganta, picazón y erupciones (angioedema)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta a 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)

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

Efectos adversos frecuentes (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 de 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 (causadas por los medicamentos administrados en inyección al mismo tiempo)

Comunicación de efectos adversos

	<p style="text-align: center;">CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p style="text-align: center;">Información al paciente</p>
---	---	---

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación de ANMAT. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Capecitabina Varifarma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30°C, conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico/médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Capecitabina Varifarma

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

Núcleo: Capecitabina 500 mg; Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina pH 101, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E 15, Povidona K 30, Dióxido de Silicio Coloidal.

Cubierta: Talco, Dióxido de Titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa E 15, Carbowax 6000

Aspecto del producto y contenido del envase

Capecitabina Varifarma 500 mg: cada envase contiene 120 comprimidos recubiertos (12 blísteres de 10 comprimidos recubiertos), oblongos, lisos de color blanco de aproximadamente 697 mg.

Cada envase contiene 120 comprimidos recubiertos con película (12 blísteres de 10 comprimidos).

SOBREDOSIFICACION

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

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Información al paciente
---	--	--------------------------------

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767
Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR CAPECITABINA VARIFARMA?

"Conservar en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz y del calor."

Producto de uso delicado. Administrarse por prescripción y vigilancia médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.954

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina A. Gosis, Farmacéutica.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234"

Fecha última revisión: Diciembre 2023

Firmado digitalmente por: CASAIS
Fernando Ariel
Fecha y hora: 20.12.2023 15:56:51

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana
Fecha y hora: 20.12.2023 16:01:43



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-151339832- VARIFARMA - inf pacientes - Certificado N54.954.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 15:35:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 15:35:14 -03:00



**CAPECITABINA
VARIFARMA 500mg
Capecitabina
comprimidos recubiertos**

**Proyecto de
prospecto**

**CAPECITABINA VARIFARMA
CAPECITABINA**
Comprimidos recubiertos 500 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

CAPECITABINA VARIFARMA

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo

Capecitabina	500 mg
Lactosa monohidrato	60 mg
Celulosa Microcristalina PH 101	34 mg
Croscarmelosa Sódica	31 mg
Estearato de Magnesio	13 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	5 mg
Povidona K30	18 mg
Dioxido de Silicio Coloidal	233,4 mg

Cubierta

Hidroxipropilmetilcelulosa E15	13,7 mg
Talco	4,7 mg
Dióxido de titanio	9,0 mg
Carbowax 6000	2,4 mg

Vía de administración: Oral

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: citostático (antimetabolito), código ATC: L01BC06

INDICACIONES

Capecitabina Varifarma está indicado para el tratamiento de:

- para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes)
- cáncer colorrectal metastásico
- tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de 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 tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya


Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12153 - O.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

Página 1 de 38

	<p style="text-align: center;">CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p style="text-align: center;">Proyecto de prospecto</p>
---	---	---

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: citostático (antimetabolito), código ATC: L01BC06

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (**ver Propiedades farmacocinéticas**). La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*up regulation*) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

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

Cáncer de colon y colorrectal

Terapia adyuvante con capecitabina en monoterapia, en cáncer de colon

Los datos provenientes de un estudio clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado (estudio 7, 1) 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 estudio, 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) ó 5-FU y leucovorina (LV) (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de leucovorina por vía intravenosa [IV] seguidos de 425 mg/m² de 5-FU en bolo por vía IV, 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; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,80-1,06). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) 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

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM


 Farm. S. Nina A. Gosis
 M.N. 12158 - M.P. 14606
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad LATINOAMÉRICA</p>	<p align="center">CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p align="center">Proyecto de prospecto</p>
---	---	--

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 carcinoembrionario (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 (SG) (índice de riesgo 0,828; IC del 95%: 0,705 - 0,971, $p = 0,0203$).

Terapia adyuvante en combinación, en cáncer de colon

Los datos de un estudio clínico (estudio 8) 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 estudio, 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 periodo de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión intravenosa durante 2 horas, administrado el día 1, cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU en bolo y LV. En el análisis primario de SLE en población por intención de tratar, XELOX mostró ser significativamente superior a 5-FU/LV (HR=0,80, IC del 95% = [0,69; 0,93]; $p=0,0045$). El valor de SLE a los 3 años fue 71% para XELOX frente a 67% para 5 FU/LV. El análisis del objetivo secundario de SLR avala estos resultados con un HR 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 SG superior con un HR 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 SG 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 la SG y 57 meses para SLE. En población por intención de tratar, el porcentaje de abandonos debido a acontecimientos adversos fue mayor en el brazo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el brazo de tratamiento con 5FU/LV (9%) en monoterapia.

Monoterapia con capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico

Los datos provenientes de dos estudios clínicos fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados (estudios 2 y 3) apoyan el uso de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos estudios, se aleatorizaron 603 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/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 LV (régimen Mayo: 20 mg/m² de leucovorina IV seguido de un bolo IV 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 supervivencia fue de 392 días (capecitabina) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III (estudio 6) 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 estudio tuvo dos etapas: una etapa inicial con 2 ramas 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 2x2 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 estudio 6

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

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

	durante 30-90 minutos	
5-Fluorouracilo:	intravenoso en bolo inmediatamente después de leucovorina	

En la comparación global realizada sobre la población de pacientes aptos y sobre la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad en términos de supervivencia libre de progresión de las ramas que contenían XELOX frente a las ramas que contenían FOLFOX-4 (ver tabla 2). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 5). 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 supervivencia 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 5. Sin embargo, el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento no confirmó los resultados del análisis general de supervivencia libre de progresión y del análisis de supervivencia global: el índice de riesgo (HR) de XELOX frente a FOLFOX-4 fue de 1,24 con un intervalo de confianza del 97,5%: de 1,07 -1,44. Aunque los análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas de régimen y el momento de la evaluación del tumor influyen en el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

Tabla 2. Resultados principales de eficacia del análisis de no-inferioridad del estudio 6

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: Supervivencia libre de progresión			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parámetro: Supervivencia 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: Supervivencia libre de progresión			

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

EPP ITT	242 244	259 259	1,02 (0,92; 1,14) 1,01 (0,91; 1,12)
Parámetro: Supervivencia global			
ANÁLISIS PRINCIPAL			
EPP ITT	600 602	594 596	1,00 (0,88; 1,13) 0,99 (0,88; 1,12)

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

Los datos de un estudio fase III (estudio 10) 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 supervivencia 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 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, 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 supervivencia libre de progresión fue de 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 supervivencia global fue de 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 11 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 supervivencia libre

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM


 Farm. S/Niña A. Gosis
 M.N. 12127 - M.P. 14506
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

de progresión y de la supervivencia global fue más pequeña para XELIRI que para FOLFIRI (SLP de 5,9 frente a 9,6 meses y SG de 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).

En otro estudio, los pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento de FOLFIRI o de XELIRI. La tasa de respuesta global fue del 49% en la rama de XELIRI y del 48% en la rama de FOLFIRI ($p = 0,76$). Al final del tratamiento, el 37% de los pacientes de la rama de XELIRI y el 26% de los pacientes de la rama 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.

Se 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 (HR 0,76; 95 % IC 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 comparando el tratamiento de FOLFIRI + bevacizumab con el tratamiento de XELIRI + bevacizumab, no mostraron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (SLP) o en la SG entre ambos tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI más bevacizumab (rama A, $n=167$) o XELIRI más bevacizumab (rama B, $n=166$). En la rama 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 SLP fue de 10,0 y 8,9 meses, $p = 0,64$, la supervivencia 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 - Bev y XELIRI - Bev, 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.

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un estudio fase II (estudio 9) 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 perfusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión 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 periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). Como consecuencia de la duración media de seguimiento de la población en estudio, 26,2 meses, las respuestas al tratamiento fueron las que se muestran a continuación:



Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12127 - M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

Tabla 3. Resultados principales de eficacia del estudio 9

	XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)	XELIRI modificado + bevacizumab (ITT: N=120)	Hazard ratio 95% IC Valor P
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses			
ITT 95% IC	76% 69 - 84%	84% 77 - 90%	-
La mediana de supervivencia libre de progresión			
ITT 95% IC	10,4 meses 9,0 - 12,0	12,1 meses 10,8 - 13,2	0,93 0,82 - 1,07 P=0,30
La mediana de supervivencia global			
ITT 95% IC	24,4 meses 19,3 - 30,7	25,5 meses 21,0 - 31,0	0,90 0,68 - 1,19 P=0,45

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

Los datos procedentes de un estudio clínico fase III (ensayo 4) 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 estudio, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento de primera línea, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con XELOX o FOLFOX-4. Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), ver la tabla 1. En la población por protocolo y en la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad de XELOX frente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia libre de progresión (ver tabla 7). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (ver tabla 7). 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 tras un periodo de seguimiento adicional de 6 meses.

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

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: Supervivencia libre de progresión		

 VARIFARMA <small>Compromiso con la calidad</small> LATINOAMÉRICA	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
--	--	--

PPP	154	168	1,03 (0,87;
ITT	144	146	1,24)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	388	401	1,07 (0,88;
ITT	363	382	1,31)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)		HR (IC del 95%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP	154	166	1,04 (0,87;
ITT	143	146	1,24)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	393	402	1,05 (0,88;
ITT	363	382	1,27)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	393	402	1,05 (0,88;
ITT	363	382	1,27)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	393	402	1,05 (0,88;
ITT	363	382	1,27)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	393	402	1,05 (0,88;
ITT	363	382	1,27)

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

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

Cáncer gástrico avanzado:

Los resultados de un estudio 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 (estudio 12). En este estudio, se aleatorizaron 160 pacientes a un tratamiento con capecitabina (1.000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguido de un periodo 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 fue no inferior a 5-FU en combinación con cisplatino en términos de supervivencia libre de progresión en el análisis por protocolo (índice de riesgo 0,81; IC del 95%: 0,63 – 1,04). La mediana de la supervivencia 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 supervivencia (supervivencia global) fue similar al índice de riesgo de la supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,85; IC del 95%: 0,64 – 1,13). La mediana de la duración de supervivencia fue de 10,5 meses (capecitabina + cisplatino) frente a 9,3 meses (5-FU + cisplatino).

Los resultados de un estudio 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 (estudio 13). En este ensayo, mediante un diseño factorial, se aleatorizaron 1.002 pacientes 2x2 a cada uno de las siguientes 4 ramas:

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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

Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de 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 de 10,9 meses en los regímenes basados en capecitabina y de 9,6 meses en los regímenes basados en 5-FU. La mediana de la supervivencia global fue de 10,0 meses en los regímenes basados en cisplatino y de 10,4 meses 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 estudios clínicos (estudios 2, 3, 1, 6, 4,5) 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 estudio clínico fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

semanas seguidas de 1 semana de descanso) y docetaxel (en dosis de 75 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel sólo (100 mg/m² en perfusión 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 sólo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue del 41,6% (capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel sólo); p=0,0058. El tiempo hasta progresión de la enfermedad fue superior en la rama tratada con la combinación capecitabina+ docetaxel (p<0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue 186 días (capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel sólo).

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 2 estudios 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 estudios, fueron tratados un total de 236 pacientes con capecitabina (1.250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de una 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del investigador) fueron del 20% (primer estudio) y 25% (segundo estudio). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.

Todas las indicaciones

En un meta-análisis de 14 estudios 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).

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-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:

Tras la administración oral, capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con alimentos reduce la velocidad de absorción de capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito posterior 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 α-fluoro-β-alanina (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-∞} 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 capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU se unen a las proteínas, sobre todo a la albúmina, en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente.

Biotransformación

En primer lugar, capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa 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 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n=8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 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 el enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (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 dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (**ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

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 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

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM


 Farm. Silvina A. Gosis
 M.N. 11182 - A.P. 14606
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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 estudios 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 ($C_{m\acute{a}x}$ 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 tras el 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 cancerosos 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 severa.

Pacientes con insuficiencia renal. En base a un estudio de farmacocinética en pacientes cancerosos con insuficiencia renal leve a severa, no hay evidencia 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 tiene influencia 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% aumento del ABC cuando el aclaramiento 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 aumentó 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.

Factores étnicos. Tras la administración oral de 825 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron una $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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).

Posología y forma de administración



Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12187 / M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	<p style="text-align: center;">CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p style="text-align: center;">Proyecto de prospecto</p>
---	--	---

Capecitabina Varifarma solamente debe ser prescrita 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 una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Capecitabina Varifarma de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología

Posología recomendada (**ver 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 del 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 la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 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 periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada (**ver 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 periodo 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 la ficha técnica 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 la ficha técnica de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m² dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	--

75 mg/m² en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la ficha técnica de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel.

Cálculo de la dosis de Capecitabina Varifarma

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	Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%)	Dosis reducida (50%)
	1.250 mg/m ²			950 mg/m ²	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

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	--

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 comprimidos de 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

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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 ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con 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)
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita grado 0 - 1	100 %
2ª aparición		75 %
3ª aparición		50 %
4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
Grado 3		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita grado 0 - 1	75%
2ª aparición		50 %
3ª aparición		No procede
Grado 4		
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 Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US Nacional Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.

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 3 anterior para capecitabina y conforme a lo indicado en su ficha técnica 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 ficha técnica.

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 3 para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) medicamento(s).

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM


 Farm. S. Nina A. Gosis
 M.N. 17125 - A.P. 14606
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

	<p style="text-align: center;">CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p style="text-align: center;">Proyecto de prospecto</p>
---	--	---

incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento 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 reducción de dosis para una dosis inicial de 1.000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento 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 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Capecitabina Varifarma. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también la sección siguiente “Pacientes de edad avanzada”).

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 ≥60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros medicamentos los pacientes de edad avanzada (≥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 ≥60 años.

- En combinación con docetaxel: 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 (**ver 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 ≥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.

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.

Forma de administración

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

Los comprimidos de Capecitabina Varifarma no se deben triturar ni dividir.

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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. Capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el sistema nervioso central (SNC). Se ha detectado toxicidad cardiovascular (p.ej. prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java tras 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 hembra tratadas con capecitabina; 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 (**ver Fertilidad, embarazo y lactancia**).

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.

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 (ej: 5-FU), capecitabina mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (*in vitro*) y una tendencia positiva en los test de micronúcleo de médula ósea murina (*in vivo*).

Contraindicaciones

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas,
- Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo,
- Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (**ver Advertencias y precauciones especiales de empleo**),
- Durante el embarazo y la lactancia,
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves,
- En pacientes con insuficiencia hepática severa,
- En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min),
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina (**ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**),
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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.

Diarrea

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegan a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (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 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 (**ver Posología y forma 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 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 (**ver Posología y forma de administración**).

Síndrome mano-pie

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

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

El síndrome mano-pie de grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies 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

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM


 Farm. Silvana A. Gosis
 M.N. 17125 - M.P. 14606
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

Página 21 de 38

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

combinación, no se recomienda el uso de 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. En pacientes tratados con capecitabina existe cierta evidencia que el dexpantenol 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 casos muy raros de prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con capecitabina se ha 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 (**ver Reacciones adversas**).

Hipo o hipercalcemia

Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistente (**ver Reacciones adversas**).

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, p.ej. metástasis cerebrales o neuropatía (**ver 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 (RIN o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (**ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Brivudina

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina (**ver Contraindicaciones y ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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 pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de capecitabina en caso de que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $>3,0 \times$ límite superior normal (LSN) o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $>2,5 \times$ LSN. El tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0 \times$ LSN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5 \times$ LSN.

Insuficiencia renal

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

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (**ver 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 Capecitabina Varifarma (**ver Contraindicaciones**).

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 de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima DPD antes de comenzar el tratamiento a pesar de las dudas sobre las metodologías óptimas de pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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 (p.ej. 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. 1679T>G, c.2846A>T y c. 1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo heterocigoto c.1905+1G>A en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de alrededor del 1%, 1,1% 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.1679T>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.

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 trastornos oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los trastornos oculares cuando clínicamente se considere apropiado.

Reacciones cutáneas graves


 Fabián S. Nino A. Gosis
 M.N. 17.183 - A.P. 14606
 Director Técnico
 Laboratorio Varifarma S.A.

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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

Lactosa

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacción con otros medicamentos

Brivudina

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre brivudina y las fluoropirimidinas (p.ej. 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 ver Advertencias y precauciones especiales de empleo**). Debe existir al menos un periodo 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 P-450 2C9

Aparte de la warfarina, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra capecitabina y sustrato 2C9 (p. ejemplo fenitoína). Ver también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina a continuación, y en sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**.

Anticoagulantes derivados de cumarina

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

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	--

derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o RIN) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

Fenitoína

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

Ácido folínico/ácido fólico

Un estudio de combinación de 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 del 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 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


 Farm. Silvia A. Gosis
 M.N. 17.155 / A.P. 14606
 Directiva Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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 capecitabina o sus metabolitos.

Interacción con alimentos.

En todos los estudios 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 (**ver Propiedades farmacocinéticas**).

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 se 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 animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si capecitabina se elimina en la leche materna. 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 Capecitabina Varifarma y su impacto en la fertilidad. En los estudios pivotaes de capecitabina 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.

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

En estudios en animales se han observado efectos en la fertilidad (**ver Datos preclínicos sobre seguridad**).

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.

Reacciones adversas

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

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 la sección Propiedades farmacodinámicas, se detallan los principales estudios 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 administrada 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), 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.

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 1, 2 y 3). Las RAMs se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.


 Farm. Silvina A. Gosis
 M.N. 12157 / A.P. 14506
 Dirección Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco Frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
<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 (in cl 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	

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM


 Fanny Silvina A. Gosis
 Farmacéutica
 M.N. 17.185.799.14508
 Laboratorio Varifarma S.A.

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

			prolongado de protrombina	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	-	Hipersensibilidad	Angioedema (rara)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceridemia,	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno 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 lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara)
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	-	Vértigo, Dolor de oídos	
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	-	Angina inestable, Angina de pecho,	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM


 Farm. Silvia A. Gosis
 M.N. 1715 - A.P. 14606
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

			Isquemia miocárdica/infarto, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	(rara), Torsade de pointes (rara), bradicardia (rara), vasoespasmo (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	
<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 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) (ver sección 4.4)
<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	

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

<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	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal	

** Basado en la experiencia poscomercialización, el síndrome eritrodismestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)

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 añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales estudios 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 (ver 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 la ficha técnica correspondiente).

Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el medicamento 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.

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	Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
-------------------------------------	---	---	---

<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zoster, 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	
<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	

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	----------------------------------

<i>Trastornos vasculares</i>	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, +Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía	

+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 añadido en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales estudios de combinación.

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 cada 3 semanas, se observó que en los estudios 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 una rama de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63% .Para la dosis de capecitabina de 1000 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 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 estudios 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 síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina (0,1* kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1).

Diarrea (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)

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

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM


 Farm. Silvia A. Gosis
 M.N. 17153 - A.P. 14606
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo)

Además de las RAMs descritas en las tablas 8 y 9 y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 estudios clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 estudios fase III y 5 estudios 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 descritas en las tablas 8 y 9 y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 estudios clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

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, náusea, irritación gástrica y vómitos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (ver Posología y forma de administración)

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 reacciones adversas graves relacionadas 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 retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes < 60 años.

Los resultados de un metaanálisis de 14 estudios clínicos con 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 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 estudios clínicos con 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 síndrome

	CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos	Proyecto de prospecto
---	--	------------------------------

mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Pacientes con insuficiencia renal (ver Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones especiales de empleo y 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). 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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Sobredosis

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 a los centros de Toxicología:

- Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)
 -Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

-Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655/4801-7767

- Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115/4362-6063 int 6217

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

Presentaciones:

Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Conservación:

Conservar en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original. Evitar la exposición a la luz.


 Farm. Silvia A. Gosis
 M.N. 12127 - M.P. 14506
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

RE-2024-02736882-APN-DTD#JGM

	<p>CAPECITABINA VARIFARMA 500mg Capecitabina comprimidos recubiertos</p>	<p>Proyecto de prospecto</p>
---	--	---

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 54.954

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.

Fecha última revisión: Diciembre 2023



Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 1715 - A.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-151339832- VARIFARMA - Prospectos - Certificado N54.954

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 15:34:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 15:34:24 -03:00