"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 4442

BUENOS AIRES, 30 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021204-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CAPEBINA 150 – 500 / CAPECITABINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg – 500 mg, aprobada por Certificado Nº 50.943.

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

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

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

DISPOSICIÓN Nº 4442

Que a fojas 300 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CAPEBINA 150 – 500 / CAPECITABINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg – 500 mg, aprobada por Certificado Nº 50.943 y Disposición Nº 3675/03, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 294 a 299 para los rótulos y de fojas 231 a 293, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3675/03 los rótulos autorizados por las fojas 294 y 297 y los prospectos autorizados por las fojas 231 a 251, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 4442

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.943 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-021204-10-8

DISPOSICION Nº 4442

js

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 4442 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.943 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CAPEBINA 150 - 500 / CAPECITABINA

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg - 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3675/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012084-99-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 0414/10.-	Rótulos de fs. 294 a 299, corresponde desglosar fs. 294 y 297. Prospectos de fs. 231 a 293, corresponde desglosar de fs. 231 a 251.-

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO LKM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.943 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....30 JUL 2012....del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-021204-10-8

DISPOSICIÓN Nº

js 4442

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

LKM
Absolutamente Confiable

A.N.M.A.T. FOLIO 294 MESA DE ENTRADAS

4442

PROYECTO DE ROTULO

CAPEBINA 500
CAPECITABINA 500,0 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada *Industria Argentina*

FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada comprimido contiene:

Capecitabina	500,00	mg
Celulosa microcristalina 101	156,25	mg
Povidona K30	22,500	mg
Croscarmelosa	45,000	mg
Dióxido de Silicio coloidal	7,500	mg
Talco	11,250	mg
Estearato de Magnesio	7,500	mg
Opadry blanco HPII85F28751	22,400	mg
Amarillo FD&C Nº6 L.A	0,100	mg

CONSERVACION

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

PRESENTACIÓN
10 comprimidos recubiertos*

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños."

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 50.943

Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Mario Malaspina, Farmacéutico.
Elaborado en: Laprida Nº 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires.

Lote: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*Mismo texto para 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 y 200 comprimidos recubiertos, siendo las dos ultimas de uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Mardela Yanina Sanchez
Apoderada
Co-Directora Técnica

LKM
Absolutamente Confiable

A.N.M.A.T. FOLIO 297 MESA DE ENTRADA

PROYECTO DE ROTULO
CAPEBINA 150
CAPECITABINA 150,0 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada *Industria Argentina*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene

Capecitabina	150,0	mg
Celulosa microcristalina 101	46,875	mg
Povidona K30	6,750	mg
Croscarmelosa	13,500	mg
Dióxido de Silicio coloidal	2,250	mg
Talco	3,3750	mg
Estearato de Magnesio	2,250	mg
Opadry blanco HPII85F28751	6,720	mg
Amarillo FD&C Nº6 L.A	0,030	mg

CONSERVACION

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

PRESENTACIÓN
*10 comprimidos recubiertos

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

"Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños."

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 50.943

Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Mario Malaspina, Farmacéutico.
Elaborado en: Laprida Nº 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires.

Lote: Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*Mismo texto para 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 y 200 comprimidos recubiertos, siendo las dos ultimas de uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIO LKM S.A.
Farmacéutica Marcela Yanina Sanchez
Apoderada
Co-Directora Técnica

LKM 4442
Absolutamente Confiable
A.N.M.A.T. FOLIO 231 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO
CAPEBINA 150
CAPEBINA 500
CAPECITABINA 150,0 y 500,0 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada *Industria Argentina*

FORMULA CUALICUANTITATIVA

CAPEBINA 150
Cada comprimido contiene

Capecitabina	150,0	mg
Celulosa microcristalina 101	46,875	mg
Povidona K30	6,750	mg
Croscarmelosa	13,500	mg
Dióxido de Silicio coloidal	2,250	mg
Talco	3,3750	mg
Estearato de Magnesio	2,250	mg
Opadry blanco HPII85F28751	6,720	mg
Amarillo FD&C Nº6 L.A	0,030	mg

CAPEBINA 500
Cada comprimido contiene:

Capecitabina	500,00	mg
Celulosa microcristalina 101	156,25	mg
Povidona K30	22,500	mg
Croscarmelosa	45,000	mg
Dióxido de Silicio coloidal	7,500	mg
Talco	11,250	mg
Estearato de Magnesio	7,500	mg
Opadry blanco HPII85F28751	22,400	mg
Amarillo FD&C Nº6 L.A	0,100	mg

ACCION TERAPEUTICA
Antineoplásico.

CODIGO ATC
L01BC06

ADVERTENCIA: INTERACCIÓN ENTRE CAPEBINA Y WARFARINA
La Capecitabina puede interactuar con anticoagulantes derivados de la cumarina por vía oral (anticoagulantes como Warfarina y fenprocumon) y causar sangrado grave, en ciertos casos fatales. En algunos casos, este sangrado ha ocurrido hasta un mes después de la suspensión del tratamiento con Capecitabina, así como durante el tratamiento. Si usted está tomando un anticoagulante, debe controlar estrictamente sus valores de laboratorio (RIN, Tiempo de protrombina), a fin de ajustar convenientemente la dosis del anticoagulante.
Contacte a su médico inmediatamente ante cualquier signo o sospecha (como heces negras) de sangrado.

INDICACIONES

Cáncer Colorrectal: CAPEBINA está indicada como agente único para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon (estadio C de Dukes), que han sido sometidos a una resección completa del tumor primario, cuando se prefiera el tratamiento con una fluoropirimidina sola.

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Capecitabina, no resultó inferior a 5-fluorouracil ni a la leucovorina (5-FU/LV) en relación a la sobrevida libre de enfermedad (SLE). Pese a que ni la Capecitabina o la terapia de combinación, prolongan la sobrevida general, la quimioterapia de combinación ha demostrado mejorar la sobrevida libre de la enfermedad, en comparación con 5-FU/LV. De todas maneras, los profesionales médicos deberán considerar estos resultados cuando prescriban Capecitabina como único agente en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon (estadio C de Dukes.)
CAPEBINA está indicada como tratamiento de primera línea de los pacientes con carcinoma colorrectal metastático, cuando se prefiere el tratamiento con una fluoropirimidina sola. No se ha demostrado un beneficio de la sobrevida sobre 5-FU/LV con la monoterapia de Capecitabina. La quimioterapia de combinación ha demostrado tener un beneficio de sobrevida en comparación con 5-FU/LV administrada en forma individual.

Cáncer de mama: CAPEBINA en combinación con Docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático, luego de que no haya funcionado la quimioterapia con antraciclinas previamente.

La monoterapia con CAPEBINA también está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático resistente a Paclitaxel y a algún régimen de quimioterapia con antraciclinas o resistente a Paclitaxel y, para aquellos que otro tratamiento con antraciclinas no está indicado, (por ejemplo, pacientes que hayan recibido dosis acumulativas o equivalentes de 400,0 mg/m^2 de Doxorubicina o de equivalentes a la doxorrubicina).
La resistencia se define como una enfermedad progresiva mientras el paciente se encuentra en tratamiento, con o sin una respuesta inicial, o como una recaída dentro de los 6 meses de haber finalizado el tratamiento con un régimen adyuvante que contenga antraciclinas.

ACCION FARMACOLOGICA.

La Capecitabina es una Fluoropirimidina Carbamato con actividad antineoplásica. Es una pro-droga sistemática de administración oral de 5'-deoxy-5 fluorouridina (5'-DFUR) la cual es convertida a 5-fluorouracilo (5-FU). *In vitro* la Capecitabina es relativamente no citotóxica.

Mecanismo de acción

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

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de 1255 mg/m^2 (dos veces al día) a pacientes con cáncer, la capecitabina alcanzó niveles máximos en sangre a la hora y media ($T_{máx.}$), mientras que los niveles máximos en sangre ($C_{máx.}$) de 5-FU se registraron a las 2 horas. El alimento reduce tanto la velocidad como el nivel de absorción de la capecitabina disminuyendo la $C_{máx.}$ y el $ABC_{0-\infty}$ en un 60% y un 35%, respectivamente. El alimento reduce también la $C_{máx.}$ y el $ABC_{0-\infty}$ del 5-FU en un 43% y un 21%, respectivamente. El alimento demoró el $T_{máx.}$ del componente original y del 5-FU hasta una hora y media

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 233 ENTRADAS

Se evaluó la farmacocinética de Capecitabina y de sus metabolitos en alrededor de 200 pacientes con cáncer tratados con una dosis de 500 a 3500 mg/m^2/día. Conforme a esta variación, la farmacocinética de Capecitabina y de su metabolito, 5'-DFUR, es proporcional a la dosis y no cambia con el tiempo. Sin embargo, los aumentos en el área bajo la curva (ABC) de la 5-DFUR y del 5-FU fueron mayores con el aumento de la dosis, y el ABC del
5-FU resultó un 34% mayor en el día 14 con respecto al día 1. La variabilidad entre los pacientes en el $C_{máx.}$ y el ABC del 5-FU fue superior al 85%.

Distribución

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

Bioactivación y Metabolismo

La capecitabina es extensamente metabolizada enzimáticamente a 5-FU. En el hígado, una carboxilesterasa de 60 kDa hidroliza gran parte del compuesto para dar 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). Posteriormente, la citidina desaminasa, una enzima encontrada en la mayoría de los tejidos incluyendo tumores, convierte la 5'-DFCR en 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR). La timidina fosforilasa hidroliza entonces la 5'-DFUR para dar el fármaco activo 5'-FU. Muchos tejidos expresan la timidina fosforilasa. Algunos carcinomas humanos expresan esta enzima a mayores concentraciones que los tejidos normales circundantes. Tras la administración oral de Capecitabina, 7 días antes de la cirugía en pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue de 2,9 (en un rango entre 0,9 y 8,0). Estos valores no fueron evaluados en los pacientes con cáncer de mama ni comparados con la infusión de 5-FU

Excreción

La Capecitabina y sus metabolitos se excretan predominantemente a través de la orina; el 95,5% de las dosis de Capacitabina administrada se recupera en la orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es la FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de la Capecitabina y del 5-FU fue de alrededor de 0,75.

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

Un análisis poblacional del conjunto de datos procedentes de dos grandes estudios controlados realizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (n=505) que fueron tratados con Capecitabina en dosis de 1250 mg/m^2 (dos veces al día) indica que el género (202 mujeres y 303 hombres) y la raza (455 pacientes de raza blanca/caucásicos, 22 de raza negra, y 28 pacientes de otras razas) no influyen en la farmacocinética de la 5'-DFUR, el 5-FU y la FBAL. La edad tampoco influye en la farmacocinética de la 5'-DFUR y el 5-FU en un rango entre los 27 y los 86 años de edad. Un aumento de la edad en un 20% se traduce en un aumento del 15% en el ABC de la FBAL

Tras la administración oral de 825 mg/m^2 de Capecitabina (dos veces al día) durante 14 días, los pacientes de origen japonés (n=18) registraron una C_{max} 36% menor y un ABC 24% menor para la Capecitabina que los pacientes de origen caucásico (n=22). Los pacientes de origen japonés también registraron una C_{max} 25% menor y un ABC 34% menor para la FBAL que los pacientes de origen caucásico. Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR, y 5-FU).

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 234 MESA DE ENTRADAS

Efectos de la insuficiencia hepática

Capecitabina ha sido evaluado en 13 pacientes con disfunción hepática leve a moderada causada por metástasis hepática definida por el puntaje de compuestos que incluyen la bilirrubina, la AST/ALT y la fosfatasa alcalina tras la administración de una dosis única de Capecitabina de 1255 mg/m^2. Tanto el $ABC_{0-\infty}$ como la C_{max} de la Capecitabina mostraron un incremento del 60% en los pacientes con disfunción hepática en relación a los pacientes con una función hepática normal (n=14). El $ABC_{0-\infty}$ y la C_{max} del 5-FU no sufrieron alteraciones.

Deberá tenerse cuidado especial al administrar Capecitabina a pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Se desconoce cual es el efecto de la disfunción hepática sobre Capecitabina

Efectos de la insuficiencia renal

Tras la administración de 1250 mg/m^2 de Capecitabina dos veces al día a pacientes con cáncer que habían desarrollado algún grado de insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina = 30 a 50 mL/min) y grave (depuración de creatinina <30 mL/min) mostraron una mayor exposición sistémica a la FBAL (85% y 258%) en el día 1, en comparación con los pacientes con una función renal normal (depuración de creatinina >80 mL/min). La exposición sistémica a la 5'-DFUR fue un 42% y un 71% mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente, que en los pacientes normales. La exposición sistémica a la capecitabina fue aproximadamente un 25% mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave

Efectos de la Capecitabina sobre la farmacocinética de la Warfarina

En cuatro pacientes con cáncer, la administración crónica de Capecitabina (1250 mg/m^2 dos veces al día) con una dosis única de 20 mg de Warfarina, aumentó el ABC de la S-Warfarin en un 57% y redujo su depuración en un 37%. En estos 4 pacientes, el ABC basal corregido del INR aumentó 2,8-veces, y el valor promedio máximo del INR se incrementó en un 91%

Efectos de la Capecitabina sobre la farmacocinética del Docetaxel y viceversa

Un estudio de fase 1 que evaluó el efecto de Capecitabina en la farmacocinética de Docetaxel y el efecto de Docetaxel en la farmacocinética de Capecitabina fue conducido en 26 pacientes con tumores sólidos.

Capecitabina no tuvo efecto alguno en la farmacocinética del Docetaxel (C_{max} y ABC) y el Docetaxel no afectó la farmacocinética de la Capecitabina ni del 5-FU, precursor de la 5'-DFUR.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Los comprimidos CAPEBINA deberán ingerirse enteros con agua dentro de los 30 minutos posteriores a una comida.

<u>Monoterapia (Cáncer Colorrectal Matastásico, Terapia Adyuvante para el Cáncer Colorrectal, Cáncer de Mama Metastásico)</u>

La dosis recomendada de Capebina es de 1250 mg/m^2 administrados por vía oral dos veces al día (mañana y tarde; equivalente a una dosis total diaria de 2500 mg/m^2) durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana, en ciclos de 3 semanas (ver **Tabla 1**).

En pacientes con cáncer de colon (estadío C de Dukes) la terapia adyuvante se recomienda por un total de 6 meses [es decir, CAPEBINA 1250 mg/m^2 administrado por vía oral dos veces al día durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana, en ciclos de 3 semanas, por un total de 8 ciclos (24 semanas)].

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Tabla 1 – Dosis de Capecitabina calculada de acuerdo con el área de superficie corporal

Nivel de dosis: 1250 mg/m^2		Nro de comprimidos a ingerir con cada dosis (mañana y tarde)	
Área de superficie (m^2)	Dosis total diaria* (mg)	150 mg	500 mg
≤ 1.25	3000	0	3
1.26-1.37	3300	1	3
1.38-1.51	3600	2	3
1.52-1.65	4000	0	4
1.66-1.77	4300	1	4
1.78-1.91	4600	2	4
1.92-2.05	5000	0	5
2.06-2.17	5300	1	5
≥ 2.18	5600	2	5

*Dosis total diaria dividida por 2 para permitir dosis iguales durante la mañana y la tarde.

En combinación con Docetaxel (Cáncer de Mama Metastásico)

En combinación con Docetaxel, la dosis recomendada de Capebina es de 1250 mg/m^2 administrados durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana, en combinación con Docetaxel (75 mg/m^2) como una infusión intravenosa de 1 hora, cada 3 semanas. La pre-medicación, de acuerdo con el prospecto de Docetaxel, deberá iniciarse antes de la administración de Docetaxel en los pacientes que reciban la terapia combinada de Capebina + Docetaxel.
La **Tabla 1** muestra la dosis diaria total de Capebina por área de superficie corporal, y el número de comprimidos que deberán ingerirse con cada dosis.

CONTRAINDICACIONES

Capebina esta contraindicado en pacientes quienes tienen una conocida hipersensibilidad a la Capecitabina o a cualquiera de sus componentes. Capebina esta contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad al 5-fluorouracilo,.

Capebina esta contraindicado en pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

Capebina esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina basal por debajo de 30ml/min)

Guía para el control y manejo de dosis

General

Las dosis de Capebina podrán individualizarse para optimizar el control del medicamento por parte del paciente. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la posible toxicidad, y las dosis de Capebina deberían modificarse para cada paciente en particular de acuerdo con la tolerancia al tratamiento La toxicidad producida por la administración de Capebina, puede controlarse mediante un tratamiento sintomático, interrupciones de la dosis y ajustes de la dosis de Capebina. Una vez que se ha reducido la dosis, no debería aumentarse de nuevo. Las dosis de Capebina que fueron omitidas por razones de toxicidad no podrán reemplazarse ni recuperarse, sino que el paciente deberá reanudar los ciclos de tratamiento planificados.
La dosis de fenitoina y la dosis de anticoagulantes derivados de la cumarina podrán

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

reducirse cuando cualquiera de estos medicamentos fuera administrado en forma concomitante con Capebina

Monoterapia (Cáncer Colorrectal Metastásico, Terapia Adyuvante para el Cáncer Colorrectal, Cáncer de Mama Metastásico)

El esquema de modificación de dosis de Capebina que se describe a continuación (ver **Tabla 2**) es el recomendado para manejar las reacciones adversas.

Tabla 2 Esquema recomendado para modificar las dosis de Capecitabina

Grados de Toxicidad del NCIC*	Durante el transcurso de la terapia	Ajuste de dosis para el período siguiente (% de dosis inicial)
Grado 1	*Mantener el nivel de dosis*	*Mantener el nivel de dosis*
Grado 2		
-1ª aparición	Interrumpir hasta alcanzar grado 0-1	100%
-2ª aparición		75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición	Discontinuar el tratamiento en forma permanente	-
Grado 3		
-1ª aparición	Interrumpir hasta alcanzar grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Discontinuar el tratamiento en forma permanente	-
Grado 4		
-1ª aparición	Discontinuar en forma permanente, o si el médico considera que es mejor para el paciente continuar con el tratamiento, interrumpir hasta alanzar grado 0-1	50%

*A excepción del Síndrome mano-pie, se emplearon los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC)

En combinación con Docetaxel (Cáncer de Mama Metastásico)

Las modificaciones de las dosis de Capebina por toxicidad deberían realizarse de acuerdo con la **Tabla 2** antes detallada. Si al comienzo de un ciclo de terapia es necesario retrasar el tratamiento, ya sea debido a Capebina o al Docetaxel, entonces la administración de ambos agentes deberá retrasarse hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de ambas drogas.

El esquema de reducción de la dosis de Docetaxel, cuando se utiliza en combinación con Capebina para el tratamiento del cáncer de mama metastático, se muestra en la **Tabla 3**.

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 231 MESA DE ENTRADAS

Tabla 3 Esquema de Reducción de la Dosis de Docetaxel cuando se utiliza en Combinación con CAPEBINA

Grados de Toxicidad del NCIC*	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudarlo con la dosis original de 75 mg/m^2 de Docetaxel.	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudarlo con dosis de 55 mg/m2 de Docetaxel.	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel
2ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudarlo con dosis de 55 mg/m^2 de Docetaxel.	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel	-
3ª aparición	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel	-	-

* A excepción del Síndrome mano-pie, se emplearon los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Los pacientes que reciben terapia con CAPEBINA deben ser monitoreados por un médico con experiencia en la administración de agentes quimioterapéuticos indicados para el cáncer. 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

CAPEBINA puede producir diarrea, en ocasiones severa. Los pacientes con diarrea severa deben ser cuidadosamente monitoreados y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. En 875 pacientes con cáncer colorrectal o de mama metastásico que recibieron monoterapia con Capecitabina, el tiempo promedio hasta el primer episodio de diarrea de grado 2 a 4 fue de 34 días (rango de 1 a 369 días). La duración promedio de la diarrea de grado 3 a 4 fue de 5 días. El Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC) define a 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. Si se presentase diarrea de grado 2, 3 o 4, deberá interrumpirse la administración de Capecitabina de inmediato hasta que la diarrea se resuelva o disminuya en intensidad hasta un grado 1. Luego de la recurrencia de diarrea de grado 2 o de cualquier episodio de diarrea de grado 3 o 4, deberán reducirse las dosis subsiguientes de Capecitabina Se recomienda emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (ej. Loperamida). Se han reportado casos de enterocolitis necrotizante (tiflitis).

Coagulopatía

Los pacientes que reciban terapia concomitante con Capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina por vía oral, deberán controlar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y la dosis de anticoagulante deberá ser ajustada convenientemente

Cardiotoxicidad

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

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 238 MESA DE ENTRADAS

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa

Rara vez, los efectos de una toxicidad severa e inesperada (como estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociados con el 5-fluorouracilo, han sido atribuidos a la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Por consiguiente, no puede descartarse completamente una relación entre la disminución de los niveles de DPD y el aumento de los efectos tóxicos potencialmente fatales del 5-fluorouracilo.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada en el registro basal deberá reducirse la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada en el registro basal deberán ser cuidadosamente monitoreados para detectar las reacciones adversas. Se recomienda la interrupción inmediata de la terapia y el subsiguiente ajuste de la dosis si un paciente desarrolla un evento adverso de grado 2 a 4, según se indica en la **Tabla 2**

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina = 30 a 50 mL/min) y grave (depuración de creatinina <30 mL/min) mostraron un mayor grado de exposición a la Capecitabina, al 5-FDUR, y FBAL que aquellos con una función renal normal

Embarazo

CAPEBINA puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La Capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los ratones y mortalidad embrionaria en los monos cuando se administró durante la organogénesis. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente quedase embarazada durante el tratamiento con CAPEBINA, deberá ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

Síndrome mano-pie

El síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia) es una toxicidad cutánea. El tiempo promedio para el inicio del evento fue de 79 días (rango de 11 a 360 días), con un rango de severidad que estuvo entre los grados 1 a 3, para los pacientes con enfermedad metastásica que recibieron monoterapia con Capecitabina. El grado 1 del síndrome de mano-pie se caracteriza por cualquiera de los siguientes síntomas: entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, inflamación dolorosa o eritema de manos y/o pies y/o malestar que no interfiere con las actividades normales. El grado 2, se define como eritema doloroso e inflamación de manos y/o pies y/o malestar que afecta las actividades diarias del paciente. El grado 3, se define como la descamación húmeda, ulceración, ampollas o dolor intenso de manos y/o pies, y/o malestar severo que hace que el paciente no sea capaz de trabajar o realizar sus actividades diarias. Si se presenta síndrome de mano-pie grado 2 ó 3, deberá interrumpirse la administración de CAPEBINA, hasta que el evento se resuelva o disminuya en intensidad hasta el grado 1. Después de la aparición del síndrome mano-pie grado 3, las dosis subsecuentes de CAPEBINA deberán disminuirse

Hiperbilirrubinemia

En 875 pacientes con cáncer colorrectal o de mama metastásico que recibieron al menos una dosis de Capecitabina (1250 mg/m^2 dos veces al día) como monoterapia durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana, ocurrió hiperbilirrubinemia de grado 3 (1,5-3 x ULN) en el 15,2% (n=133) de los pacientes, e hiperbilirrubinemia de grado 4 (>3 x ULN) en el 3,9% (n=34) de los pacientes. Entre los 566 pacientes con presencia de metástasis hepática basal y los 309 pacientes sin metástasis hepática basal, ocurrió hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 en el 22,8% y el 12,3%, respectivamente. De los 167 pacientes con hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4, el 18,6% (n=31) también presentaron niveles elevados post-basales (grados 1 al 4, sin elevaciones en la línea basal) en la fosfatasa alcalina, y el 27,5% (n=46) presentaron niveles elevados post-basales en las transaminasas en cualquier momento (no necesariamente concurrentes). La mayoría de estos pacientes, el 64,5% (n=20) y el

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 239 MESA DE ENTRADAS

71,7% (n=33), presentaban metástasis hepática en la línea basal. Además, el 57,5% (n=96) y el 35,3% (n=59) de los 167 pacientes presentaban niveles elevados (grados 1 a 4) tanto en la línea basal y post-basal, en la fosfatasa alcalina o transaminasas, respectivamente. Solamente el 7,8% (n=13) y el 3,0% (n=5) presentaban elevaciones de grado 3 o 4 en los valores de fosfatasa alcalina o transaminasas. Entre los 596 pacientes tratados con Capecitabina como terapia de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico, la incidencia de hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 fue similar a los datos generales de seguridad procedentes de los estudios clínicos de monoterapia con Capecitabina. El tiempo promedio para el inicio de la hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 en la población con cáncer colorrectal fue de 64 días, y el valor promedio de bilirrubina total aumentó de 8 µm/L (en la línea basal) a 13 µm/L durante el tratamiento con Capecitabina. De los 136 pacientes con cáncer colorrectal que presentaban hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4, 49 pacientes habían registrado hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 en su última medición; y 46 de estos pacientes tenían metástasis hepática en la línea basal. Entre los 251 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron una combinación de Capecitabina y Docetaxel, se observó hiperbilirrubinemia de grado 3 (1,5 a 3 x ULN) en el 7% (n=17) e hiperbilirrubinemia de grado 4 (>3 x ULN) en el 2% (n=5).
Si se registrasen elevaciones de grado 3 a 4 en los niveles de bilirrubina relacionadas con la droga, debería interrumpirse de inmediato la administración de Capecitabina hasta que los niveles disminuyan a ≤3,0 X ULN

Trastornos hematológicos

De los 875 pacientes con cáncer colorrectal o de mama metastásico que recibieron una dosis de 1250 mg/m^2 administrada dos veces al día como monoterapia durante 2 semanas, seguida por un período de descanso de una semana, el 3.2%, 1.7%, y 2.4% de los pacientes presentaban neutropenia, trombocitopenia, o disminuciones en los niveles de hemoglobina de grado 3 o 4, respectivamente. De los 251 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron una dosis de Capecitabina en combinación con docetaxel, el 68% presentaban neutropenia de grado 3 o 4, el 2.8% trombocitopenia de grado 3 o 4, y el 9.6% presentaban anemia de grado 3 o 4. Los pacientes con un recuento de neutrófilos en la línea basal de <1.5 x 10^9/L y/o un recuento de trombocitos de <100 x 10^9/L, no deberían recibir tratamiento con Capecitabina. Si cualquier análisis de laboratorio no programado que se realizase durante el ciclo de tratamiento mostrara una toxicidad hematológica de grado 3 o 4, debería interrumpirse el tratamiento con Capecitabina.

Pacientes ancianos

Los pacientes de ≥80 años de edad pueden experimentar una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4. Los médicos deben monitorear cuidadosamente los efectos de CAPEBINA en los pacientes de edad avanzada

Insuficiencia hepática

Los pacientes con disfunción hepática leve a moderada causada por metástasis hepática, deben ser cuidadosamente monitoreados cuando se les administra Capecitabina. Se desconoce cual es el efecto de la disfunción hepática sobre la disposición de Capecitabina

Carcinogénesis, mutagénesis y daño a la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo a fin de evaluar el potencial carcinogénico de la Capecitabina.
La Capecitabina no fue mutagénica *in vitro* en bacterias o células mamarias, La Capecitabina fue clastogénica *in vitro* en linfocitos sanguíneos humanos pero no fue clastogénica *in vivo* en médula ósea de ratón. El Fluorouracilo causa anormalidades cromosómicas en los micronúcleos de ratones en pruebas realizadas *in vivo*.
La Capecitabina demostró disminuir la fertilidad.

Farm. Marcela Yanina Sanchez
Co - Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes

Se reportaron parámetros de coagulación alterados y/o sangrado, en pacientes que recibían Capecitabina en forma concomitante con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina y fenprocumón. Estos eventos ocurrieron hasta varios meses después de iniciada la terapia con Capecitabina, y en ciertos casos dentro del primer mes después de finalizada la misma. Dichos eventos ocurrieron en pacientes con o sin metástasis en hígado. En un estudio de interacción farmacológica en el que se administró una dosis única de warfarina, se observó un aumento significativo en el ABC promedio de la S-warfarina

El valor máximo de INR aumentó un 91%. Esta interacción es probable debido a una inhibición del citocromo P450 2C9 por parte de la Capecitabina y/o sus metabolitos.

Fenitoína

El nivel de fenitoína deberá ser cuidadosamente monitoreado en los pacientes tratados con Capecitabina, y podrá requerirse una reducción de la dosis de fenitoína. Los informes de post-comercialización indican que algunos pacientes tratados con Capecitabina y fenitoína presentaron toxicidad asociada con niveles elevados de fenitoína. No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con fenitoína, pero se considera que el mecanismo de acción es la inhibición del sistema de la isoenzima CYP2C9 por parte de la Capecitabina y/o sus metabolitos.

Leucovorina

La concentración del 5-fluorouracilo aumenta y su toxicidad puede verse incrementada por la leucovorina. Se han reportado muertes por enterocolitis severa, diarrea, y deshidratación, en pacientes ancianos que recibían leucovorina y fluorouracilo en forma semanal.

Sustratos del CYP2C9

A excepción de la warfarina, no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica entre Capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Deberá tenerse un cuidado especial cuando Capecitabina se administra en forma conjunta con un sustrato del CYP2C9.

REACCIONES ADVERSAS

Tratamiento adyuvante de cáncer de colon

La **Tabla 4** presenta las reacciones adversas que ocurren en ≥5% de los pacientes que participaron en un estudio de fase 3 realizado con pacientes con cáncer de colon en estadío C de Dukes, que recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio y por lo menos tuvieron una evaluación de seguridad. Un total de 995 pacientes fueron tratados con 1250 mg/m^2 (dos veces al día) de Capecitabina, administrados durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana, y 974 pacientes recibieron 5-FU y leucovorina (20 mg/m^2 de leucovorina IV seguida por 425 mg/m^2 IV en bolo de 5-FU en los días 1 al 5, cada 28 días). La duración promedio del tratamiento fue de 164 días para los pacientes tratados con capecitabina y de 145 días para los pacientes tratados con 5-FU/LV. Un total de 112 (11%) y 73 (7%) pacientes tratados con Capecitabinea y 5-FU/LV, respectivamente, discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Se registraron 18 muertes por diversas causas, que ocurrieron durante el estudio o dentro de los 28 días posteriores a la administración de la droga bajo estudio: 8 (0,8%) pacientes fueron aleatorizados para recibir Capecitabina y 10 (1.0%) para recibir 5-FU/LV.

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 291 MESA DE ENTRADAS

La **Tabla 5** muestra las anormalidades de laboratorio de grado 3-4 que ocurrieron en ≥1% de los pacientes que participaron en un estudio de fase 3 realizado con pacientes con cáncer de colon en estadío C de Dukes, que recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio y por lo menos tuvieron una evaluación de seguridad.

Tabla 4 - Porcentaje de Incidencia de Reacciones Adversas Reportadas en ≥5% de los Pacientes Tratados con CAPECITABINA o 5-FU/LV como Terapia Adyuvante para el Cáncer de Colon (Población de Seguridad)

	Terapia adyuvante para el cáncer de colon (N=1969)			
	CAPECITABINA (N=995)		5-FU/LV (N=974)	
Sistema de clasificación de órganos / Evento adverso	**Todos los Grados**	**Grado 3/4**	**Todos los Grados**	**Grado 3/4**
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	47	12	65	14
Náuseas	34	2	47	2
Estomatitis	22	2	60	14
Vómitos	15	2	21	2
Dolor abdominal	14	3	16	2
Constipación	9	-	11	<1
Dolor en el tracto superior del abdomen	7	<1	7	<1
Dispepsia	6	<1	5	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome mano-pie	60	17	9	<1
Alopecia	6	-	22	<1
Rash	7	-	8	-
Eritema	6	1	5	<1
Trastornos generales y alteración en el lugar de la administración				
Fatiga	16	<1	16	1
Pirexia	7	<1	9	<1
Astenia	10	<1	10	1
Letargia	10	<1	9	<1
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	6	<1	6	-
Cefalea	5	<1	6	<1
Disgeusia	6	-	9	-
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Anorexia	9	<1	11	<1
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5	<1	6	<1

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Neutropenia	2	<1	8	5
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino Epistaxis	2	-	5	-

Tabla 5 - Porcentaje de Incidencia de las Anormalidades de Laboratorio de Grado 3/4 Reportadas en ≥1% de los Pacientes Tratados con CAPECITABINA en Monoterapia para el Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Colon (Población de seguridad)

Evento Adverso	CAPECITABINA (n=995) Grado 3/4 %	IV 5-FU/LV (n=974) Grado 3/4 %
Niveles aumentados de ALAT	1.6	0.6
(SGPT) Niveles aumentados de	1.1	0.7
calcio	2.3	2.2
Niveles reducidos de calcio	1.0	1.2
Niveles reducidos de hemoglobina	13.0	13.0
Niveles reducidos de linfocitos	2.2	26.2
Niveles reducidos de neutrófilos*	2.4	26.4
Niveles reducidos de neutrófilos /granulocitos	1.0 20	0.7 6.3

*La incidencia de anormalidades de grado 3/4 en los glóbulos blancos fue de 1,3% en el brazo de Capecitabina y de 4,9% en el brazo de 5-FU/LV aplicado por vía intravenosa.

Cáncer colorrectal metastásico

Monoterapia

La **Tabla 6** muestra las reacciones adversas que se presentaron en ≥5% de los pacientes que participaron en los dos estudios fase 3 de cáncer colorrectal metastático en primera línea. Un total de 596 pacientes con cáncer colorrectal metastásico fueron tratados con 1250 mg/m^2 (dos veces al día) de Capecitabina, administrados durante 2 semanas, seguidos por un período de descanso de 1 semana, y 593 pacientes fueron tratados con 5-FU y leucovorina en el régimen de la Clínica Mayo (20 mg/m^2 de leucovorina por vía IV seguidos por 425 mg/m^2 de 5-FU en bolo por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días). En la población incluida en el estudio la duración promedio del tratamiento fue de 139 días para los pacientes tratados con Capecitabina y de 140 días para los tratados con 5-FU/LV. Un total de 78 (13%) y 63 (11%) pacientes tratados con Capecitabina y 5-FU/LV, respectivamente, discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas/enfermedad intercurrente. Se registraron 82 muertes por causas diversas tanto durante el estudio como dentro de los 28 días posteriores a la administración de la droga en estudio: 50 (8,4%) aleatorizados para recibir Capecitabina y 32 (5,4%) aleatorizados para recibir 5-FU/LV.

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Tabla 6 Ensayos intergrupales de fase 3 para el tratamiento del cáncer colorrectal: Porcentaje de incidencia de reacciones adversas en ≥5% de los pacientes

Evento adverso	CAPECITABINA (n=596)			5-FU/LV (n=593)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
Cantidad de pacientes con > un evento adverso	96	52	9	94	45	9
Sistema de clasificación de órganos /Evento adverso						
GI						
Diarrea	55	13	2	61	10	2
Náuseas	43	4	–	51	3	<1
Vómitos	27	4	<1	30	4	<1
Estomatitis	25	2	<1	62	14	1
Dolor abdominal	35	9	<1	31	5	–
Trastorno de la Motilidad Gastrointestinal	10	<1	–	7	<1	–
Constipación	14	1	<1	17	1	–
Malestar oral	10	–	–	10	–	–
Inflamación del tracto GI superior	8	<1	–	10	1	–
Hemorragia Gastrointestinal	6	1	<1	3	1	–
Íleo	6	4	1	5	2	1
Piel y tejido subcutáneo						
Síndrome mano-pie	54	17	NA	6	1	NA
Dermatitis	2	1	–	26	1	–
Decoloración de la piel	7	<1	–	5	–	–
Alopecia	7	–	–	21	<1	–
Generales						
Fatiga/Debilidad	42	4	–	46	4	–
Pirexia	18	1	–	21	2	–
Edema	15	1	–	9	1	–
Dolor	12	1	–	10	1	–
Dolor torácico	6	1	–	6	1	<1
Neurológicos						
Neuropatía Sensorial Periférica	10	–	–	4	–	–
Cefalea	10	1	–	7	–	–
Mareo*	8	<1	–	8	<1	–
Insomnio	7	–	–	7	–	–
Alteración del gusto	6	1	–	11	<1	1
Metabólicos						
Disminución del apetito	26	3	<1	31	2	<1
Deshidratación	7	2	<1	8	3	1
Oculares						
Irritación ocular	13	–	–	10	<1	–
Visión anormal	5	–	–	2	–	–

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Evento adverso	CAPECITABINA (n=596)			5-FU/LV (n=593)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3	Grado 4 %
Respiratorios						
Disnea	14	1	–	10	< 1	1
Tos	7	<1	1	8		–
Trastorno faríngeo	5	–	–	5	–	–
Epistaxis	3	<1	–	6	–	–
Dolor de garganta	2	–	–	6	–	–
Músculo-esqueléticos						
Dolor de espaldas	10	2	–	9	< 1	–
Artralgia	8	1	–	6		–
Vasculares						
Trombosis venosa	8	3	<1	6	2	–
Psiquiátricos						
Alteración del estado de ánimo	5	–	–	6	< 1	–
Depresión	5	–	–	4		–
Infecciones						
Virales	5	<1	–	5	<	–
Hematológicos y Linfáticos						
Anemia	80	2	<1	79	1	<1
Neutropenia	13	1	2	46	8	13
Hepatobiliares						
Hiperbilirrubinemia	48	18	5	17	3	3

– No observados
* No se incluye el vértigo
NA = No Aplicable

Cáncer de mama

<u>En combinación con Docetaxel</u>

Los siguientes datos se proporcionan en la **Tabla 7** y en la **Tablea 8** para el estudio de Capecitabina en combinación con docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico. En el brazo de Capecitabina en combinación con docetaxel, el tratamiento consistió en la administración de 1250 mg/m^2 de Capecitabina por vía oral (dos veces al día) como terapia intermitente (2 semanas de tratamiento seguidos por una semana de descanso) durante al menos 6 semanas, mientras que el docetaxel se administró en una infusión intravenosa de 1 hora en dosis de 75 mg/m^2 el primer día de cada ciclo de 3 semanas, durante al menos 6 semanas. En el brazo de monoterapia, el docetaxel se administró en una infusión intravenosa de 1 hora en una dosis de 100 mg/m^2 el primer día de cada ciclo de 3 semanas, durante al menos 6 semanas. La duración promedio del tratamiento fue de 129 días en el brazo de tratamiento combinado, y de 98 días en el brazo de monoterapia. Un total de 66 pacientes (26%) que recibieron el tratamiento combinado y de 49 (19%) pacientes que recibieron el tratamiento de monoterapia abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas. El porcentaje de pacientes que requirió una reducción en las dosis a causa de las reacciones adversas fue del 65% en el brazo de tratamiento combinado y del 36% en el brazo de monoterapia. El porcentaje de pacientes que debió interrumpir el tratamiento debido a las reacciones adversas en el brazo de tratamiento combinado fue del 79%. Las interrupciones en el tratamiento fueron parte del esquema de modificación de dosis para el brazo de terapia combinada, pero no para los pacientes tratados con monoterapia de docetaxel.

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

4442
A.N.M.A.T.
FOLIO
245
MESA DE ENTRADAS

Tabla 7 - Porcentaje de incidencia de eventos adversos que se consideran relacionados o no relacionados con el tratamiento en ≥5% de los pacientes que participaron en el estudio combinado con Capecitabina + Docetaxel vs. Docetaxel en monoterapia

Evento Adverso	Capecitabina 1250 mg/m²/dos tomas diarias con Docetaxel 75 mg/m²/3 semanas (n=251)			Docetaxel 100 mg/m²/3 semanas (n=255)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
Cantidad de pacientes con al menos un evento adverso	99	76.5	29.1	97	57.6	31.8
Sistema de clasificación de órganos/Evento adverso						
GI						
Diarrea	67	14	<1	48	5	<1
Estomatitis	67	17	<1	43	5	–
Náuseas	45	7	–	36	2	–
Vómitos	35	4	1	24	2	–
Constipación	20	2	–	18	–	–
Dolor abdominal	30	<3	<1	24	2	–
Dispepsia	14	–	–	8	1	–
	6	<1	–	5	–	–
Piel y tejido subcutáneo						
Síndrome mano-pie	63	24	NA	8	1	NA
Alopecia	41	6	–	42	7	–
Trastornos en las uñas	14	2	–	15	–	–
Dermatitis	8	–	–	11	1	–
Rash eritematoso	9	<1	–	5	–	–
Decoloración de la uñas	6	–	–	4	<1	–
Onicólisis	5	1	–	5	1	–
Prurito	4	–	–	5	–	–
Generales						
Pirexia	28	2	–	34	2	–
Astenia	26	4	<1	25	6	–
Fatiga	22	4	–	27	6	–
Debilidad	16	2	–	11	2	–
Dolor en las extremidades	13	<1	–	13	2	–
Letargia	7	–	–	6	2	–
Dolor	7	<1	–	5	1	–
Dolor torácico (no cardíaco)	4	<1	–	6	2	–
Sintomatología gripal	5	–	–	5	–	–
Neurológicos						
Alteración del gusto	16	<1	–	14	<1	–
Cefalea	15	3	–	15	2	–
Parestesia	12	<1	–	16	1	–
Mareo	12	–	–	8	<1	–
Insomnio	8	–	–	10	<1	–
Neuropatía periférica	6	–	–	10	1	–
Hipoestesia	4	<1	–	8	<1	–

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Evento Adverso	Capecitabina 1250 mg/m²/ dos tomas diarias con Docetaxel 75 mg/m²/3 semanas (n=251)			Docetaxel 100 mg/m²/3 semanas (n=255)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
Metabólicos						
Anorexia	13	1	–	11	<1	–
Disminución del apetito	10	–	–	5	–	–
Disminución del peso	7	–	–	5	–	–
Deshidratación	10	2	–	7	<1	<1
Oculares						
Aumento del lagrimeo	12	–	–	7	<1	–
Conjuntivitis	5	–	–	4	–	–
Irritación ocular	5	–	–	1	–	–
Músculo-esqueléticos						
Artralgia	15	2	–	24	3	–
Mialgia	15	2	–	25	2	–
Dolor de espalda	12	<1	–	11	3	–
Dolor óseo	8	<1	–	10	2	–
Cardíacos						
Edema	33	<2	–	34	<3	1
Hematológicos						
Fiebre neutropénica	16	3	13	21	5	16
Respiratorios						
Disnea	14	2	<1	16	2	–
Tos	13	1	–	22	<1	–
Dolor de garganta	12	2	–	11	<1	–
Epistaxis	7	<1	–	6	–	–
Rinorrea	5	–	–	3	–	–
Efusión pleural	2	1	–	7	4	–
Infecciones						
Candidiasis oral	7	<1	–	8	<1	–
Infección del tracto urinario	6	<1	–	4	–	–
Tracto respiratorio superior	4	–	–	5	1	–
Vasculares						
Rubor con sensación de calor	5	–	–	5	–	–
Linfoedema	3	<1	–	5	1	–
Psiquiátricos						
Depresión	5	–	–	5	1	–

Ajuste de la dosis inicial en pacientes especiales

Daño hepático: En pacientes con disfunción hepática leve a moderada ocasionada por metástasis hepática, no es necesario ajustar la dosis inicial, de cualquier manera los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática severa.
Daño renal: no se poseen datos suficientes relacionados con pacientes con daño renal como para proveer recomendaciones de ajuste.
Pacientes geriátricos: no se dispone de datos suficientes como para proveer recomendaciones de ajuste.

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Tabla 8 - Porcentaje de pacientes con anormalidades de laboratorio que participaron en el estudio combinado con Capecitabina + Docetaxel vs. Docetaxel en monoterapia

Evento adverso	Capecitabina 1250 mg/m²/ dos tomas diarias con Docetaxel 75 mg/m²/3 semanas (n=251)			Docetaxel 100 mg/m²/3 semanas (n=255)		
Sistema de clasificación de órganos/Evento adverso	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	91	37	24	88	42	33
Neutropenia/Granulocitopenia	86	20	49	87	10	66
Trombocitopenia	41	2	1	23	1	2
Anemia	80	7	3	83	5	<1
Linfocitopenia	99	48	41	98	44	40
Hepatobiliares						
Hiperbilirrubinemia	20	7	2	6	2	2

Monoterapia

Los siguientes datos se proporcionan para el estudio realizado con pacientes con cáncer de mama en estadío IV que recibieron una dosis de 1250 mg/m^2 administrada dos veces al día durante 2 semanas, seguida por un período de descanso de 1 semana. La duración promedio del tratamiento fue de 114 días. De los 162 pacientes que participaron del estudio, un total de 13 (8%) discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas/enfermedad intercurrente.

Tabla 9 - Porcentaje de incidencia de reacciones adversas consideradas remotamente, posiblemente, o probablemente relacionadas con el tratamiento en ≥5% de los pacientes que participaron en el Estudio de Brazo Único de Cáncer de Mama en Estadío IV

Evento Adverso	Estudio de fase 2 de cáncer de mama en estadío IV (n=162)		
Sistema de clasificación de órganos/Evento adverso	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
GI			
Diarrea	57	12	3
Náuseas	53	4	–
Vómitos	37	4	–
Estomatitis	24	7	–
Dolor abdominal	20	4	–
Constipación	15	1	–

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Evento adverso	Estudio de fase 2 de cáncer de mama en estadío IV (n=162)		
Sistema de clasificación de órganos/Evento adverso	**Total %**	**Grado 3 %**	**Grado 4**
Piel y tejido subcutáneo			
Síndrome mano-pie	57	11	N
Dermatitis	37	1	A
Trastornos en las uñas	7	–	–
Generales			
Fatiga	41	8	–
Pirexia	12	1	–
Dolor en las extremidades	6	1	–
Neurológicos			
Parestesia	21	1	–
Cefalea	9	1	–
Mareos	8	–	–
Insomnio	8	–	–
Metabólicos			
Anorexia	23	3	–
Deshidratación	7	4	1
Oculares			
Irritación ocular	15	–	–
Músculo-esqueléticos			
Mialgia	9	–	–
Cardíacos			
Edema	9	1	–
Hematológicos			
Neutropenia	26	2	2
Trombocitopenia	24	3	1
Anemia Linfopenia	72	3	1
	94	44	1
			5
Hepatobiliares			
Hiperbilirrubinemia	22	9	2

Eventos adversos clínicamente relevantes en <5% de los pacientes

A continuación se presentan los eventos adversos clínicamente significativos reportados en <5% de los pacientes tratados con Capecitabina, ya sea en monoterapia o en combinación con Docetaxel, que se consideraron al menos remotamente relacionados con el tratamiento; los porcentajes para cada evento adverso de grado 3 y 4 se proporcionan entre paréntesis.

Monoterapia (cáncer colorrectal metastásico, terapia adyuvante para el cáncer colorrectal, cáncer de mama metastásico)

Gastrointestinales: distensión abdominal, disfagia, proctalgia, ascitis (0,1%), úlcera gástrica (0,1%), íleo (0,3%), dilatación tóxica del intestino, gastroenteritis (0,1%).

Piel y tejido subcutáneo: trastornos en las uñas (0,1%), aumento de la sudoración (0,1%), reacción de fotosensibilidad (0.1%), ulceración cutánea, prurito, síndrome de dermatitis por radiación (0,2%).

Farm. Marcela Yanina Sánchez
CO – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 249 MESA DE ENTRADAS

Generales: dolor torácico (0,2%), sintomatología gripal, acaloramiento, dolor (0,1%), ronquera, irritabilidad, dificultad para caminar, sed, masa torácica, colapso, fibrosis (0,1%), hemorragia, edema, sedación.

Neurológicos: insomnio, ataxia (0,5%), temblores, disfasia, encefalopatía (0,1%), coordinación anormal, disartria, pérdida de conciencia (0,2%), trastornos del equilibrio.

Metabólicos: aumento de peso, caquexia (0,4%), hipertrigliceridemia (0,1%), hipocalcemia, hipomagnesemia.

Oculares: conjuntivitis.

Respiratorios: tos (0,1%), epistaxis (0,1%), asma (0,2%), hemoptisis, dificultad respiratoria (0,1%), disnea.

Cardíacos: taquicardia (0,1%), bradicardia, fibrilación atrial, extrasístole ventricular, extrasístoles, miocarditis (0,1%), efusión pericárdica.

Infecciones: laringitis (1,0%), bronquitis (0,2%), neumonía (0,2%), bronconeumonía (0,2%), queratoconjuntivitis, sepsis (0.3%), infecciones fúngicas (incluyendo candidiasis) (0,2%)

Músculo-esqueléticos: mialgia, dolor óseo (0,1%), artritis (0,1%), debilidad muscular.

Hematológicos y linfáticos: leucopenia (0,2%), alteraciones en la coagulación (0,1%), depresión de la médula ósea (0,1%), púrpura trombocitopénica idiopática (1,0%), pancitopenia (0,1%).

Vasculares: hipotensión (0,2%), hipertensión (0,1%), linfoedema (0,1%), embolismo pulmonar (0,2%), accidente cerebrovascular (0,1%).

Psiquiátricos: depresión, confusión (0,1%).

Renales: insuficiencia renal (0,6%).

Oídos: vértigo.

Hepatobiliares: fibrosis hepática (0,1%), hepatitis (0,1%), hepatitis colestásica (0,1%), pruebas anormales de la función hepática.

Sistema inmune: hipersensibilidad a la droga (0,1%).

Gastrointestinales: íleo (0,4%), enterocolitis necrotizante (0,4%), úlcera esofágica (0,4%), diarrea hemorrágica (0,8%).

Neurológicos: ataxia (0,4%), síncope (1,2%), pérdida del gusto (0,8%), polineuropatía (0,4%), migraña (0,4%).

Cardíacos: taquicardia supraventricular (0,4%).
Infecciones: sepsis neutropénica (2,4%), sepsis (0,4%), bronconeumonía (0,4%).

Hematológicos y linfáticos: agranulocitosis (0,4%), reducción de la concentración de protrombina (0,4%).

Vasculares: hipotensión (1,2%), flebitis venosa y tromboflebitis (0,4%), hipotensión postural (0,8%).

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Renales: insuficiencia renal (0,4%).

Hepatobiliares :ictericia (0,4%), pruebas anormales de la función hepática (0,4%), insuficiencia hepática (0,4%), coma hepático (0,4%), hepatotoxicidad (0,4%).

Sistema inmune: hipersensibilidad (1,2%).

SOBREDOSIS

Las manifestaciones de sobredosis aguda incluyen náuseas, vómitos, diarrea, irritación gastrointestinal y sangrado, y depresión de la médula ósea. El tratamiento de la sobredosis debería incluir intervenciones médicas complementarias para tratar las manifestaciones clínicas que se presenten. Si bien no se ha informado ninguna experiencia clínica con diálisis como tratamiento para la sobredosis de Capecitabina, la diálisis puede resultar beneficiosa para reducir las concentraciones circulantes de la 5'-DFUR, un metabolito de peso molecular bajo del componente original.

Las dosis únicas de Capecitabina no resultaron letales en los ratones, las ratas, ni los monos en dosis de hasta 2000 mg/kg (2.4, 4.8, y 9.6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACION

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

PRESENTACION
CAPEBINA 150: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 y 200 comprimidos, siendo las dos ultimas de uso hospitalario exclusivo.
CAPEBINA 500: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 y 200 comprimidos, siendo las dos ultimas de uso hospitalario exclusivo.

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co – Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

4442

LKM
Absolutamente Confiable

A.N.M.A.T. FOLIO 251 MESA DE ENTRADAS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 50.943

Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
www.lkmsa.com
Director Técnico: Mario Malaspina, Farmacéutico.
Elaborado en: Laprida Nº 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires

"MEDICAMENTO : MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co - Directora Técnica
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.