



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **7750**

BUENOS AIRES, **19 JUL 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013893-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita autorización para distribuir y comercializar la nueva concentración de CAPECITABINA 150mg, en la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: CAPEFAS, certificado Nº 53.994.

Que la presente solicitud se encuentra en los términos legales de la Ley 16.463 y los Decretos Nros 9763/64, Decreto Nº 150/92.

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.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° **7750**

Que a fojas 821, 898 y 911 constan los informes Técnicos del INAME.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. a distribuir y comercializar la nueva concentración de CAPECITABINA 150mg, en la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada CAPEFAS, certificado N° 53.994; según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 2º.- Establécese que el anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá ser agregado al certificado N° 53.994 en los términos de la Disposición ANMAT 6077/97.

1

UP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº **7750**

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos rótulos de fojas 304 a 305, 307 a 308, 310 a 311 (secundario); 306, 309, 312 (primario); prospectos de fojas 219 a 237, 244 a 272, 279 a 297; información para el paciente de fojas 238 a 243, 273 a 278, 298 a 303 a desglosar las fojas 219 a 237, 238 a 243, 304 a 305, 306.

ARTICULO 4º.- Inscribáse la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de ésta Administración.


ARTICULO 5º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con rótulo, prospecto, información para el paciente y Anexo de Autorización de Modificaciones, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº: 1-0047-0000-013893-14-6

DISPOSICION Nº:

m.b.

7750


Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7750**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.994 la nueva concentración solicitada por la firma MONTE VERDE S.A. para la especialidad medicinal denominada CAPEFAS, otorgada según Disposición N° 4630/07 solicitado por expediente N° 1-0047-0000-007611-07-8.

La siguiente información figura consignada para la concentraciones autorizadas:

Nombre Comercial: CAPEFAS.

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: L01BL06.

Indicaciones: Esta indicada para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes). Para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino. En combinación con Docetaxel esta

VP
d

✓



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

indicada 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. Esta también indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y aun régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esta indicada una terapia posterior con antraciclina.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: CAPECITABINA 150 mg.

Excipientes: Lactosa 15,0000 mg, Croscarmelosa Sódica 5,5800 mg, Celulosa Microcristalina 6,6000 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 3,6000 mg, Dióxido de Silicio Coloidal 1,8600 mg, Estearato de Magnesio 3,3600 mg, Óxido de Hierro Amarillo (CI 77492) 0,0291 mg, Óxido de Hierro Rojo (CI 77491) 0,0834 mg, Polietilenglicol (forma parte del excipiente opadry) 0,3510 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa (forma parte del excipiente opadry) 2,6215 mg, Polisorbato 80 (forma parte del excipiente opadry) 0,0439 mg, Dióxido de Titanio (forma parte del excipiente opadry) 1,3711 mg.

Envases/s: Blister PVC Aclar Cristal / Aluminio.

Origen del producto: Sintético.

UP
J

7



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

Presentación: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 Meses.

Forma de Conservación: Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Lugar de elaboración: MONTE VERDE S.A.

Domicilio Establecimiento Elaborador: Ruta Nacional Nº 40 S/N esq. Calle 8
- Pocito - Provincia de San Juan.

Lugar de elaboración Alternativo: ASOFARMA S.A.I. y C.

Domicilio Establecimiento Elaborador Alternativo: Conesa Nº 4261 - GABA.

Proyecto rótulos de fojas 304 a 305, 307 a 308, 310 a 311 (secundario);
306, 309, 312 (primario); prospectos de fojas 219 a 237, 244 a 272, 279 a
297; información para el paciente de fojas 238 a 243, 273 a 278, 298 a
303 a desglosar las fojas 219 a 237, 238 a 243, 304 a 305, 306 los que
forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de
Autorización Nº 53.994.

7

VP
d



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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 MONTE VERDE S.A. titular del Certificado de Autorización Nº
53.994 en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes.....


19 JUL 2016

Expediente Nº 1-0047-0000-013893-14-6

DISPOSICION Nº

7 7 5 0

mb


Dr. ROBERTO LEDW
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

7750



PROYECTO DE PROSPECTO

**CAPEFAS
CAPECITABINA 150 mg y 500 mg
Comprimidos recubiertos**

19 JUL 2018

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 150 mg, contiene:

Capecitabina	150,0000 mg
Lactosa	15,0000 mg
Croscarmelosa sódica	5,5800 mg
Celulosa microcristalina	6,6000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,6000 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,8600 mg
Estearato de magnesio	3,3600 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,0291 mg
Oxido de hierro rojo (CI 77491)	0,0834 mg
Polietilenglicol*	0,3510 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa*	2,6215 mg
Polisorbato 80*	0,0439 mg
Dióxido de titanio*	1,3711 mg

* Forman parte del excipiente Opadry

Cada comprimido recubierto de 500 mg, contiene:

Capecitabina	500,00 mg
Estearato de magnesio	11,20 mg
Lactosa	50,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	12,00 mg
Croscarmelosa sódica	18,60 mg
Celulosa microcristalina	22,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,20 mg
Óxido de hierro rojo	0,278 mg
Óxido de hierro amarillo	0,097 mg
Opadry	14,625 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Citostático (antimetabolito),
Código ATC: L01BC06

INDICACIONES:

Capecitabina está indicada para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).

Capecitabina está indicada para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

CV

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7750



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

Capecitabina en combinación con docetaxel está indicada 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.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Acción farmacológica:

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. 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.

Farmacocinética:

La farmacocinética de capecitabina fue evaluada en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m²/día. Los parámetros de capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El AUC 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, debida a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción: tras la administración oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de

GN

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

absorción de la capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de AUC de 5'-DFUR y del AUC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} en µg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} en horas) fue 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores del AUC_{0-∞} en µg.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

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

Metabolismo: en primer lugar, la 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). Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales y 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 la 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.

Eliminación: la vida media de eliminación (t_{1/2} en horas) de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 y 3.23 respectivamente. Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia combinada: En estudios para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa no se observaron efectos de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 FABRÁN H. DE DIOS
 Col. Director Técnico
 Mat. Nac. 14143 - D.N.I. 17931
 C.S.U. 17.282.465

MONTE VERDE S.A.
 M^a. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

(C_{max} y AUC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales: Se realizó un análisis de farmacocinética tras el tratamiento con capecitabina en una población de 505 pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1250 mg/m^2 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 oncológicos con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentarse si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal: En base a un estudio de farmacocinética en pacientes oncológicos con insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia que exista un efecto del 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 AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% aumento del AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

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

Factores étnicos: Tras la administración oral de 825 mg/m^2 de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses ($n=18$) tuvieron una C_{max} inferior, alrededor de un 36%, y un AUC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos ($n=22$). Los pacientes japoneses tuvieron también una C_{max} un 25% inferior y una AUC 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, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Capecitabina solamente debe ser prescrita por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Los comprimidos de Capecitabina se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

750



superficie corporal para dosis iniciales de Capecitabina de 1.250 mg/m^2 y 1.000 mg/m^2 se obtienen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología recomendada:

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/m^2 administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m^2) 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 $800\text{--}1000 \text{ mg/m}^2$ cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m^2 dos veces al día cuando se administra de forma continuada.

La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con el prospecto del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el prospecto 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/m^2 dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m^2 en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con el prospecto 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:

Tabla 1. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1250 mg/m^2

Nivel de dosis 1.250 mg/m^2 (dos veces al día)				
	Dosis completa 1250 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%) 950 mg/m^2	Dosis reducida (50%) 625 mg/m^2

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAF
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14172 - 31ae. Prov. 17931
D.N. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Área corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabla 2: Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1000 mg/m²

Nivel de dosis 1.000 mg/m ² (dos veces al día)					
	Dosis completa 1000 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
Área corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Ajustes de la dosificación durante el tratamiento.

Los efectos tóxicos de la medicación pueden ser controlados por tratamiento sintomático o por modificación de la posología (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis).

Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por 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 a grave. En este caso las dosis de capecitabina no deberán ser sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas por toxicidad recomendadas en la siguiente:

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC 14143
D.N.I. 22.639.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 14143 - Mat. Nac. 17931
D.N.I. 22.222.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Tabla 3: Pauta de reducción de dosis para la monoterapia con Capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)

Grados de toxicidad N.C.I.C.*	Cambios de dosis durante un ciclo de terapia.	Ajuste de posología 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 a grado 0-1	100 %
2ª aparición		75 %
3ª aparición		50 %
4ª aparición	Discontinuar el tratamiento en forma permanente.	No procede
Grado 3		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75 %
2ª aparición		50 %
3ª aparición	Discontinuar el tratamiento en forma permanente.	No procede
Grado 4		
1ª aparición	Discontinuar en 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	Discontinuar el tratamiento en 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 Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US National Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia ver advertencias.

Hematología: Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ y/o recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ 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 combinada con otros agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo a la Tabla 3 anterior para capecitabina y conforme a lo indicado en el prospecto para el(los) otro(s) agente(s).

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

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



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

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 agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros agentes se deben realizar según lo indicado en la Tabla 3 para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su prospecto para el(los) otro(s) agente(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 contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (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 1250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 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 un cuidadoso monitoreo 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. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento combinado.

Pacientes pediátricos:

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

Pacientes de edad avanzada:

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

cs

MONTE VERDE S.A.
SOFÍA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros agentes, 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. 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 la misma podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² dos veces al día.

- *En combinación con irinotecan:* para pacientes de 65 o más años se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m² dos veces al día.

CONTRAINDICACIONES:

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.
- En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- En embarazo y lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los agentes del régimen combinado, no se deberá utilizar ese agente.

ADVERTENCIAS:

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 ó 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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

730



necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario.

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

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. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en 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.

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

Hipo o hipercalcemia: Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia pre-existente.

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.

Ca

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MÁT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^{ra}. del Carmen Mastandrea
APODERADA

d

7750



Diabetes mellitus o alteraciones electrolíticas: 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.

PRECAUCIONES:

Anticoagulación con derivados de cumarina. En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el AUC 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.

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

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.

Intolerancia a la 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.

Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD): Raramente, se ha asociado con 5-FU una toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad del DPD, (por ejemplo estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad). No se puede excluir que exista una relación entre los niveles bajos de DPD y el aumento de efectos tóxicos y potencialmente graves de 5FU. Los pacientes con probada deficiencia de DPD no deben ser tratados con capecitabina. En pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con capecitabina, pueden sufrir toxicidades potencialmente mortales, como una sobredosis aguda. En caso de una toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente hasta que se resuelva la toxicidad observada. Una interrupción permanente se debe considerar basado en la evaluación clínica del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado.

Interacciones

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
C.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Dir. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
C.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Interacción con otros medicamentos:

- *Sustratos del citocromo P-450 2C9*: Aparte de warfarina, no hay interacciones entre medicamentos en los estudios formales que se han llevado a cabo entre capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra capecitabina y sustratos de 2C9 (por ejemplo fenitoína).
- *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 AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe la isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o 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 toman fenitoína concomitantemente con capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.
- *Leucovorina (ácido folínico)*: 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 3000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2000 mg/m² por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral).
- *Sorivudina y análogos*: Se ha descrito una interacción medicamentosa clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidin deshidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, capecitabina no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina.


MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.A.T. NAC. 14143
 D.N.I. 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
 FABIÁN H. DE DIOS
 D.O. Director Técnico
 Mat. Nac. 14174 - Mat. Prov. 17931
 D.N.I. 47.232.465


MONTE VERDE S.A.
 Mª del Carmen Mastandrea
 APODERADA



- Antiácidos: 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).
- Allopurinol: Se han observado interacciones del 5-FU con allopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de allopurinol con capecitabina.
- Interferón alfa: Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de capecitabina fue de 2000 mg/m² por día mientras que fue de 3000 mg/m² por día cuando se empleó capecitabina sola.
- Radioterapia: La dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.
- Oxaliplatino: cuando se administró capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.
- Bevacizumab: bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos.

Interacción con alimentos:

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida.

Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina.

Mujeres en edad fértil:

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, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Durante el tratamiento se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción.

Embarazo:

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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIAN H. DE DIOS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. NAC. 14143 - Matr. Prof. 17931
D.N.I. 17.232.466

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7730



Capecitabina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia:

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

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 perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3000 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.

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.

Las reacciones adversas consideradas como posibles, probables o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina en los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 4 para capecitabina administrada en monoterapia y en la Tabla 5 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 ($\geq 1/100, < 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 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>
<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 micótica,

Handwritten mark

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Cn. Director Técnico
MAT. NAC. 14143 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Handwritten mark



7750

			infección, abscesos dentales
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo 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 de la razón internacional normalizada (RIN)/ tiempo prolongado de protrombina
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Deshidratación, disminución del apetito, 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
<i>Trastornos oculares</i>		Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular	Agudeza visual disminuida, diplopía
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			Vértigo, otalgia
<i>Trastornos cardíacos</i>			Angina inestable, angina de pecho, isquemia miocárdica, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones
<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,	Hemorragia gastrointestinal,	Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis,

CM

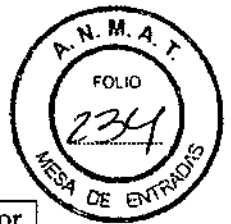
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carner/Mastandrea
APODERADA

d

7759



	estomatitis, dolor abdominal	estreñimiento, dolor en el tracto superior del abdomen, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca	gastritis, disfagia, dolor en el tracto inferior del abdomen, esofagitis, malestar abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, colitis, melena
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Hiperbilirrubinemia, alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia
<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, inflamación de la cara, púrpura, síndrome de hipersensibilización a la radiación.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia	Inflamación articular, dolor óseo, dolor facial, rigidez musculo- esquelética, debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Hemorragia vaginal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga, astenia	Pirexia, letargia, edema periférico, malestar, dolor torácico	Edema, escalofríos, sintomatología gripal, rigidez, aumento de la temperatura corporal

La Tabla 5 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 3000 pacientes. Las RAMs se han añadido en los grupos de frecuencia apropiados (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y **que difieren** de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia (ver Tabla 4). 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 agente de combinación (en la literatura y/o en el prospecto correspondiente).

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

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 4179 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Tabla 5: 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>
<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, hiperglucemia
<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
<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>	Odinofagia, disestesia faríngea	Hipo, dolor faringo-laríngeo, disfonía
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, ulceración de la boca, gastritis, distensión abdominal, enfermedad del reflujo gastroesofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor en el tracto inferior del abdomen, disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, molestia abdominal
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Alteración de la función hepática
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia, alteración ungueal	Hiperhidrosis, rash eritematoso, urticaria, sudores nocturnos
<i>Trastornos</i>	Mialgia, artralgia, dolor en	Dolor en la mandíbula,

7750



<i>musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	las extremidades	espasmos musculares, trismo, debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Hematuria, proteinuria, disminución del aclaramiento renal de creatinina, disuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Pirexia, debilidad, letargia*, intolerancia a la temperatura	Inflamación de la mucosa, dolor en las extremidades, dolor, escalofríos, dolor torácico, sintomatología gripal, fiebre*, reacciones relacionadas con la perfusión, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la perfusión, dolor en el lugar de la inyección
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Contusión

Para el cálculo de la frecuencia de cada RAM se tuvo en cuenta todos los grados. Para los términos marcados con "*" el cálculo de la frecuencia se basó en las RAMs de grado 3-4. Las RAMs se han añadido en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de tratamientos combinados.

Experiencia post-comercialización:

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

Tabla 6. Resumen de las reacciones adversas notificadas con capecitabina durante la postcomercialización.

Sistema de Clasificación de Órganos	Raras
<i>Trastornos oculares</i>	Estenosis del conducto lagrimal
<i>Trastornos cardíacos</i>	Fibrilación ventricular, prolongación QT, <i>torsade de pointes</i> , bradicardia, vasoespasmo
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Insuficiencia hepática, hepatitis colestásica

SOBREDOSIFICACIÓN:

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal, hemorragia digestiva y mielodepresión.

El tratamiento médico de una intoxicación por sobredosis debe incluir las medidas terapéuticas y de apoyo habituales para corregir las manifestaciones clínicas y prevenir las posibles complicaciones.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 18178 - Mat. Prov. 17931
C.C.N.N. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA



HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACIÓN:

Capecitabina 150 mg:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Capecitabina 500 mg:

Envases conteniendo 60 y 120 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 53.994

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Handwritten signature

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

Handwritten signature
MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 144173 - Cct. Prov. 17931
D.N.I. 47.232.465

Handwritten signature
MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

750



INFORMACIÓN PARA PACIENTE

CAPEFAS CAPECITABINA 150 mg y 500 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- 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 a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es CAPEFAS y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar CAPEFAS
- 3- ¿Cómo utilizar CAPEFAS?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA CAPEFAS?

La capecitabina pertenece al grupo de medicamentos conocido como "medicamentos citostáticos", que detienen el crecimiento de células cancerosas. CAPEFAS contiene capecitabina, que 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 se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, gástrico, o de mama. Además Capecitabina se usa para prevenir la reaparición del cáncer de colon tras la eliminación completa del tumor mediante una operación quirúrgica.

Capecitabina se puede utilizar sola o en combinación con otros medicamentos.

2- ANTES DE USAR CAPEFAS

No tome CAPEFAS

- Si es alérgico a capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento.
- Si anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidinas (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 del hígado o problemas de riñón,
- Si tiene una deficiencia conocida de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD), involucrada en el metabolismo de uracilo y de tiamina, o
- Si está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina, sorivudina o sustancias de clase similar como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

Tenga especial cuidado:

- Si padece problemas de hígado o riñón.
- Si padece o ha padecido problemas de corazón (por ejemplo, un latido irregular del corazón o dolores en el pecho y espalda provocados 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 (visto en los análisis de sangre).
- Si padece diabetes.
- Si tiene diarrea.
- Si está deshidratado o llega a deshidratarse.
- Si tiene desequilibrio de iones en sangre (desequilibrio de electrolitos, visto en análisis).
- Si padece deficiencia de DPD: La deficiencia de DPD, es una condición rara presente al nacer que no suele asociarse con problemas de salud, a menos que tome ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia no reconocida de DPD y toma capecitabina, puede padecer efectos adversos graves.

Tenga en cuenta que:

- Capecitabina no está indicada en niños y adolescentes. No se debe dar capecitabina a niños y adolescentes.
- Antes de comenzar un tratamiento, informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es muy importante, ya que si toma más de un medicamento a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos. Tiene que tener mucha precaución si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - Medicamentos para la gota (allopurinol),
 - Medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (cumarina, warfarina),
 - Algunos medicamentos antivirales (sorivudina y brivudina), o
 - Medicamentos para las convulsiones o temblores (fenitoina),
 - interferón alfa, o
 - Radioterapia y ciertos medicamentos usados para el tratamiento del cáncer (ácido fólico, oxaliplatino, bevacizumab).
- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar capecitabina si se encuentra embarazada o cree que puede estarlo.
- No debe dar de mamar al bebé si está tomando capecitabina.
- Al tomar capecitabina puede sentirse mareado, con náuseas o cansado. Por lo tanto, es posible que capecitabina pueda afectar a su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.
- CAPEFAS contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO UTILIZAR CAPEFAS?

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

Los comprimidos de CAPEFAS se deben tragar enteros con agua y dentro de los 30 minutos después de una comida.

Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted.

chy

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

dh

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

B

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7750



La dosis de CAPEFAS 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.

Los comprimidos de CAPEFAS por lo general se administran durante 14 días seguidos de 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.

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).

Su médico le indicará que dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo necesita tomarla. Siga exactamente las instrucciones de administración de CAPEFAS indicadas por su médico.

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 **dentro de los 30 minutos después de haber terminado de desayunar o cenar.**

Es importante que tome toda su medicación según se lo haya recetado su médico.

Si toma más CAPEFAS del que debe

Si toma más CAPEFAS del que debe, contacte con su médico lo antes posible y antes de tomar la dosis siguiente.

Podría padecer los siguientes efectos adversos si toma más capecitabina del que debe: sensación de malestar, diarrea, inflamación o ulceraciones en el tubo digestivo o en la boca, dolor y sangrado en el intestino o en el estómago, o depresión de la médula ósea (disminución de ciertos tipos de células sanguíneas). Informe a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar CAPEFAS

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

cy
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

dh
MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

M
MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7750



Si interrumpe el tratamiento con CAPEFAS

La finalización del tratamiento con capecitabina no produce efectos adversos. En caso que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (conteniendo p. ej. fenprocumon), la finalización del tratamiento con capecitabina puede requerir que su médico ajuste la dosis del anticoagulante.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

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 **CAPEFAS** inmediatamente y contacte a 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 ó 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 toma cada día es mucho menos de lo habitual.
- **Estomatitis:** si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca.
- **Reacción cutánea en las manos y pies:** si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo de manos y/o pies.
- **Fiebre o Infección:** si tiene una temperatura de 38°C o superior u otros signos de una infección.
- **Dolor en el pecho:** si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.

Detectados a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 ó 3 días de dejar el medicamento. No obstante, si estos efectos adversos continúan, contacte a su médico inmediatamente. Puede que su médico le aconseje reanudar el tratamiento con una dosis más baja.

Además de lo anterior, cuando **CAPEFAS** se usa sólo, los efectos adversos más frecuentes que pueden afectar a más de 1 persona de cada 10 son:

Dolor abdominal, sarpullido, piel seca o con picor, cansancio, pérdida de apetito (anorexia).

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, **contacte siempre con 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 **CAPEFAS**. 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 (visto en los análisis), deshidratación, pérdida de peso, falta de sueño (insomnio), depresión, dolor de cabeza, somnolencia, mareo, sensación rara en la piel (sensación de hormigueo o entumecimiento), alteraciones del gusto, irritación de los ojos, 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, exceso de flatulencias, sequedad de boca, sarpullidos en la piel, pérdida de pelo

Handwritten mark

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14143 Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmén Mastandrea
APODERADA

Handwritten mark

7750



(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 piernas, 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 las de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales, inflamación de la piel (lipomas), disminución de las células sanguíneas incluido las plaquetas (visto en los análisis), alergia, 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, vértigo, 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 (piernas), 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), úlcera cutánea y ampollas, reacción de la piel con la luz del sol, enrojecimiento de las palmas de las manos, 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.

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, 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, moratones o reacciones en el lugar de la inyección (causadas por los medicamentos administrados en inyección al mismo tiempo).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 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 pointés y bradicardia).

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Cc. Director Técnico
Mat. Nac. 14.75 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7750



5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

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

Este medicamento debe conservarse a una temperatura no mayor a los 30° C.

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

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada envase contiene:

El principio activo de CAPEFAS es capecitabina. Los comprimidos recubiertos pueden contener 150 mg ó 500 mg de capecitabina.

Los demás componentes son: Lactosa, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Oxido de hierro amarillo (CI 77492), Oxido de hierro rojo (CI 77491), Polietilenglicol, Polisorbato 80 y Dióxido de titanio.

Presentación

Capecitabina 150 mg:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Capecitabina 500 mg:

Envases conteniendo 60 y 120 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 53.994

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: / /

Sm

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.262.469

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

775



PROYECTO DE RÓTULO

CAPEFAS CAPECITABINA 150 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 150 mg, contiene:

Capecitabina	150,0000 mg
Lactosa	15,0000 mg
Croscarmelosa sódica	5,5800 mg
Celulosa microcristalina	6,6000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,6000 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,8600 mg
Estearato de magnesio	3,3600 mg
Oxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,0291 mg
Oxido de hierro rojo (CI 77491)	0,0834 mg
Polietilenglicol*	0,3510 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa*	2,6215 mg
Polisorbato 80*	0,0439 mg
Dióxido de titanio*	1,3711 mg

* Forman parte del excipiente Opadry

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

VENCIMIENTO:

LOTE:

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 53.994

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA

7750



LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N°40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 60 comprimidos recubiertos.

on

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.539.728

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
M^{te}. del Carmen Mastandrea
APODERADA

0

7750



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**CAPEFAS
CAPECITABINA 150 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

02

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
CO-DIRECTORA TECNICA
MAT. NAC. 14143
D.N.I. 22.538.728

dh
MONTE VERDE S.A.
FABIÁN H. DE DIOS
Co. Director Técnico
Mat. Nac. 14178 - Mat. Prov. 17931
D.N.I. 17.232.465

M
MONTE VERDE S.A.
M^a. del Carmen Mastandrea
APODERADA