



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-002422-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002422-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CAPECIT / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg – 500 mg; aprobada por Certificado N° 50.787.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CAPECIT / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg – 500 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2018-24353492-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario 150 mg) – IF-2018-24353512-APN-DERM#ANMAT (rótulo 150 mg) – IF-2018-24353537-APN-DERM#ANMAT (rótulo 500 mg) – IF-2018-24353560-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario 500 mg) – IF-2018-24353585-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario UHE 150 mg) – IF-2018-24353625-APN-DERM#ANMAT (rótulo secundario UHE 500 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-24353447-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-24352408-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.787, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y

rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002422-18-8

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

CAPECIT®
CAPECITABINA 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina 150 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Croscarmelosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Methocel E 5 PR, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Talco, Kollidon VA-64

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar en un ambiente seco, a temperatura desde 15°C hasta 30 °C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

1



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Aptoderada



CAPECIT®

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 50.787**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
Laboratorios Eczane Pharma S.A.
Laboratorios Varifarma S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.**

**Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Eczane Pharma S.A.**

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

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

2



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Ewira Zini
Aptoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rótulo secundario 150 mg 2422-18-8 Certif 50787

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.



Laboratorios
RICHMOND

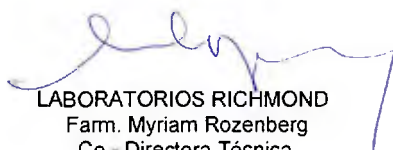


CAPECIT[®]

PROYECTO DE ROTULO

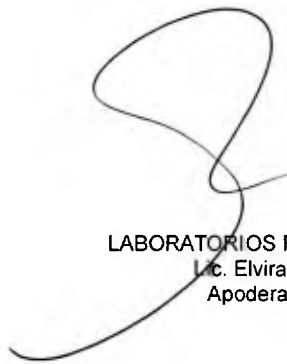
CAPECIT[®]
CAPECITABINA 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Todos los blísters son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

1



LABORATORIOS RICHMOND
L.C. Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rótulo 150 mg 2422-18-8 Certif 50787

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.



Laboratorios
RICHMOND



.M.A.T.


REFOLIADO N° 250

CAPECIT[®]


PROYECTO DE ROTULO

CAPECIT[®]
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Todos los blísters son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

2


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Evira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rótulo 500 mg 2422-18-8 Certif 50787

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

CAPECIT®
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina 500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Croscarmelosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Methocel E 5 PR, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Talco, Kollidon VA-64

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar en un ambiente seco, a temperatura desde 15°C hasta 30 °C.

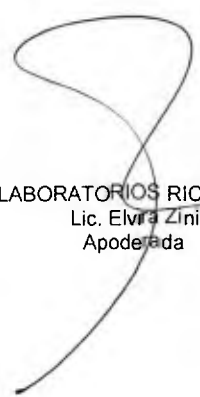
PRESENTACION

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

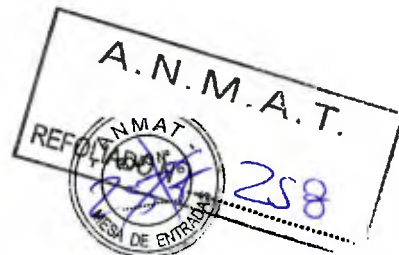


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

3



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



CAPECIT®

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 50.787**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
Laboratorios Eczane Pharma S.A.
Laboratorios Varifarma S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.**

**Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Eczane Pharma S.A.**


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

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos.


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

4


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rótulo secundario 500 mg 2422-1 Certif 50787

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

CAPECIT[®]
CAPECITABINA 150 mg
Comprimidos Recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina 150 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Croscarmelosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Methocel E 5 PR, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Talco, Kollidon VA-64

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar en un ambiente seco, a temperatura desde 15°C hasta 30 °C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

5



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



CAPECIT®

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 50.787**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

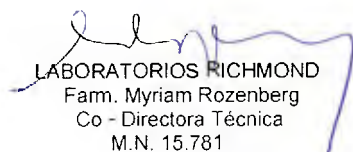
**Elaborado en:
Laboratorios Eczane Pharma S.A.
Laboratorios Varifarma S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.**

**Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Eczane Pharma S.A.**

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

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos.


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

6


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rótulo secundario UHE 150 mg 2422-18-8 Certif 50787

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO

CAPECIT®
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos Recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina 500 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Croscarmelosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Methocel E 5 PR, Polietilenglicol 6000, Dióxido de titanio, Talco, Kollidon VA-64

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar en un ambiente seco, a temperatura desde 15°C hasta 30 °C.


PRESENTACION

Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

7



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



CAPECIT®

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 50.787**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

**Elaborado en:
Laboratorios Eczane Pharma S.A.
Laboratorios Varifarma S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.**

**Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Eczane Pharma S.A.**


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

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

8


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zotti
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rótulo secundario UHE 500 mg 2422-18-8 Certif 50787.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



PROYECTO DE PROSPECTO

**CAPECIT[®]
CAPECITABINA 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto por 150 mg contiene:

Capecitabina	150 mg
Celulosa microcristalina	19,1 mg
Lactosa anhidra	9,5 mg
Estearato de magnesio	1,9 mg
Croscarmelosa	3,8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,7 mg
Methocel E 5 PR	4,7 mg
Polietilenglicol 6000	1,95 mg
Dióxido de titanio	2,11 mg
Talco	0,7 mg
Kollidon VA-64	0,54 mg

Cada comprimido recubierto por 500 mg contiene:

Capecitabina	500 mg
Almidón de maíz	42,7 mg
Celulosa microcristalina PH 200	33,5 mg
Crospovidona	33,5 mg
Povidona K30	13,4 mg
Dióxido de silicio coloidal	13,4 mg
Talco	26,8 mg
Alcohol etílico	112 mg
Estearato de magnesio	6,7 mg
Hipromelosa 2910/5 E	6,48 mg
Polietilenglicol 8000	1,77 mg
Talco	7,86 mg
Dióxido de titanio	0,33 mg
Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	3,18 mg
Óxido de hierro rojo E172	0,3 mg
Agua purificada	21,2 mg



Laboratorios
RICHMOND

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.
Código ATC: L01BC06

INDICACIONES

Cáncer colorrectal

Capecitabina está indicado como agente individual para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon de Dukes' C que hayan sufrido resección total del tumor primario cuando se prefiere el tratamiento con fluoropirimidina. Capecitabina no fue inferior a 5-fluorouracilo y leucovorina (5-FU/LV) en lo que refiere a la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Los médicos deberán considerar los resultados de los ensayos de quimioterapia combinada, que han demostrado mejoras en la sobrevida libre de enfermedad y en la sobrevida total, cuando se prescribe Capecit[®] en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon categoría Dukes C.


Capecitabina está indicada como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma colorrectal metastático cuando se prefiere el tratamiento con fluoropirimidina sola. No se ha demostrado que la monoterapia con Capecitabina tenga beneficios con respecto a 5-FU/LV. El uso de Capecitabina en lugar de 5-FU/LV en combinación no ha sido adecuadamente estudiado para garantizar la seguridad o la conservación de la ventaja de supervivencia.


Cáncer de pecho

Capecitabina en combinación con Docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático luego de la falla terapéutica de la quimioterapia con antraciclinas.

La monoterapia con Capecitabina está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de pecho metastático resistente tanto al régimen de quimioterapia conteniendo paclitaxel y antraciclinas o resistente a paclitaxel y para quienes no se indica una terapia con antraciclinas, por ejemplo, para pacientes que han recibido dosis acumulativas de 400 mg/m² de doxorubicina o equivalentes a doxorubicina.

La resistencia se define como una enfermedad progresiva durante el tratamiento, con o sin respuesta inicial, o reaparición dentro de los seis meses de completado el tratamiento con un régimen adyuvante que contenga antraciclinas.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Cáncer gástrico

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

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

La Capecitabina es una fluoropirimidina carbamato no citotóxica con actividad antineoplásica. Es una prodroga sistémica, de administración oral, de la 5-desoxi-5-fluoruridina (5'-DFUR) la cual es enzimáticamente convertida a 5-fluorouracilo (5-FU) *in vivo*.

Mecanismo de acción

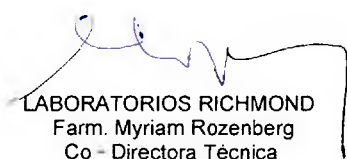
Las enzimas convierten Capecitabina en 5-fluorouracilo (5-FU) *in vivo*. Tanto las células normales como las tumorales metabolizan 5-FU a 5-fluoro-2'-desoxiuridina monofosfato (FdUMP) y 5-fluorouridina trifosfato (FUTP). Estos metabolitos provocan daño celular mediante dos mecanismos distintos.

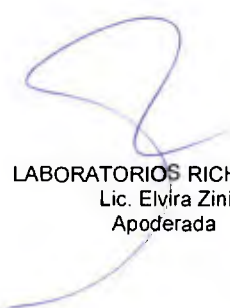
En primer lugar, FdUMP y el cofactor de folato, N 5-10-metilenotetrahidrofolato, se unen a la timidilato sintetasa (TS) para formar un complejo ternario de enlace covalente. Esta unión inhibe la formación de timidilato a partir de 2'-desoxiuridilato. El timidilato es el precursor necesario de la timidina 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 nucleares pueden incorporar, por error, 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: Luego de la administración oral de 1255 mg/m² dos veces al día de Capecitabina, se alcanzan niveles máximos en sangre a la hora y media (T_{máx}), con niveles máximos de 5-FU en sangre (C_{máx}) a las 2 horas. El alimento reduce tanto la velocidad como el nivel de absorción de la Capecitabina disminuyendo la C_{máx} y el AUC_{0-∞} en un 60% y un 35%, respectivamente. La C_{máx} y el AUC_{0-∞} de 5-FU también se vieron reducidos por los alimentos en un 43% y 21%, respectivamente. El alimento demora el T_{máx} del componente original y del 5-FU hasta una hora y media.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Dentro del intervalo posológico de 500-3500 mg/m²/día, la farmacocinética de Capecitabina y su metabolito, 5'-DFCR es proporcional a la dosis y no cambia con el tiempo. Los aumentos en las AUC de 5'-DFUR y 5FU, sin embargo, fueron mayores que el proporcional al aumento de la dosis y el AUC de 5-FU resultó un 34% mayor en el día 14 con respecto al día 1. La variabilidad entre pacientes de C_{máx} y AUC fue mayor al 85%.

-Distribución: La unión de Capecitabina y 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 a proteínas plasmáticas.

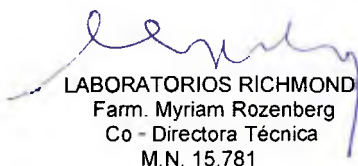
-Bioactivación y Metabolismo: La Capecitabina es extensamente metabolizada enzimáticamente a 5-FU. En el hígado, una carboxilesterasa de 60kda hidroliza gran parte del compuesto para dar 5-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). Posteriormente, la citidina deaminasa, una enzima encontrada en la mayoría de los tejidos incluyendo tumorales, 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 circundantes.

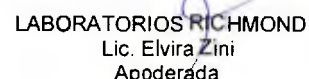
Posteriormente el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa a dihidro-5-fluorouracilo el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina.

La actividad dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es el paso límite. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de Capecitabina.

Estudios enzimáticos *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos indican que tanto capecitabina como sus metabolitos (5'-DFUR, 5'-DFCR, 5-FU, y FBAL) no inhibieron el metabolismo de los sustratos de prueba de las isoenzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 3A4, 2C19, 2D6 y 2E1.

-Eliminación: Capecitabina y sus metabolitos son predominantemente excretados por orina; 95,5% de la dosis administrada 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. La vida media de eliminación de la Capecitabina y del 5-FU fue de alrededor de 0,75 horas.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Farmacocinética en poblaciones especiales

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

En un análisis de datos agrupados de dos estudios controlados grandes realizados en pacientes con cáncer colorrectal metastático (n=505) a los que se les administró Capecitabina 1250 mg/m² dos veces al día indica que el género (202 mujeres y 303 hombres) y la raza (455 pacientes caucásicos, 22 pacientes negros, 28 pacientes de otras razas) no tuvieron influencia sobre la farmacocinética de 5'-DFUR, 5'-FU y FBAL.

La edad no tuvo una influencia significativa sobre la farmacocinética de 5'-DFUR y 5'-FU en un rango de 27 a 86 años. Un incremento del 20% en la edad resulta en un 15% de incremento del AUC de FBAL.

Efecto de la insuficiencia renal

La bibliografía publicada indica que luego de la administración oral de 1250 mg/m² de Capecitabina dos veces al día a pacientes con cáncer con diferentes grados de insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina = 30 a 50 ml/min) y severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) mostraron una exposición a FBAL 85% y 258% mayor en el día 1 en comparados con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina >80 mL/min).

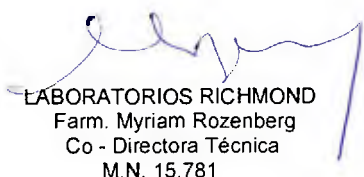
La exposición sistémica a 5'-DFUR fue 42% y 71% mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, respectivamente, que en pacientes normales. La exposición sistémica a Capecitabina fue aproximadamente 25% mayor tanto en pacientes con deterioro renal moderado como severo.

Efecto de la insuficiencia hepática

Capecitabina fue evaluada en 13 pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada debido a las metástasis hepáticas definidas por un puntaje que incluye bilirrubina, AST/ALT y fosfatasa alcalina luego de una dosis simple de 1255 mg/m² de Capecitabina.

El AUC_{0-∞} y C_{máx} de Capecitabina aumenta un 60% en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada en comparación con pacientes con función hepática normal.

El AUC_{0-∞} y la C_{máx} de 5-FU no se ven afectadas. En pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a metástasis hepática, se debe tener precaución cuando se administra Capecitabina. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática severa sobre Capecitabina.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Farmacocinética de Capecitabina en combinación con otras drogas

Efecto de Capecitabina en la farmacocinética de Warfarina

En cuatro pacientes con cáncer, la administración crónica de Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día) con una dosis simple de 20 mg de warfarina, incrementó el AUC de S-warfarina en un 57% y disminuyó su aclaramiento en un 37%.

La corrección del AUC basal del RIN en estos 4 pacientes aumentó 2,8 veces, y el valor promedio máximo observado de RIN aumentó en un 91%.

Efecto de los antiácidos en la farmacocinética de Capecitabina

Cuando se administra un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio inmediatamente después de Capecitabina (1250 mg/m², n=12 pacientes con cáncer), el AUC y la C_{máx} incrementaron en un 16% y un 35%, respectivamente, para Capecitabina y en un 18% y un 22% respectivamente, para 5'-DFCR.

No se observó un efecto sobre los otros tres metabolitos mayores de Capecitabina (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Efecto de Capecitabina en la farmacocinética de Docetaxel y viceversa.


Un estudio de fase 1 en donde se evaluó el efecto de Capecitabina sobre la farmacocinética del docetaxel y el efecto del docetaxel en la farmacocinética de Capecitabina fue realizado en 26 pacientes con tumores sólidos. No se encontró que Capecitabina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de docetaxel (C_{máx} y AUC) y que docetaxel tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de Capecitabina y el precursor de 5-FU, 5'-DFUR.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

Los comprimidos de Capecitabina deben tragarse enteros con agua dentro de los 30 minutos después de una comida. Capecit[®] es una droga citotóxica. Se deberán seguir los procedimientos de manejo y disposición final apropiados. Si los comprimidos de Capecit[®] deben ser cortados o molidos, esto deberá ser realizado por un profesional entrenado en el manejo seguro de drogas citotóxicas usando el equipamiento y procedimiento de seguridad apropiados. La dosis de Capecitabina se calcula de acuerdo al área de superficie corporal.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT®



Dosis inicial estándar

Monoterapia (tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal, del cáncer colorrectal metastático o del cáncer de mama metastático)

La dosis recomendada de Capecitabina es 1250 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día (mañana y noche, equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m²) durante dos semanas seguido por una semana de descanso en ciclos de 3 semanas.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon Dukes C es de 6 meses

Tabla 1: Calculo dosis de Capecitabina de acuerdo a la superficie corporal


Nivel de dosis 1250 mg/m ² Dos veces al día		Numero de comprimidos a ingerir en cada toma (mañana y noche)	
Área de la superficie (m ²)	Dosis diaria total* (mg)	150 mg	500 mg
≤ 1,25	3000	---	3
1,26-1,37	3300	1	3
1,38-1,51	3600	2	3
1,52-1,65	4000	---	4
1,66-1,77	4300	1	4
1,78-1,91	4600	2	4
1,92-2,05	5000	---	5
2,06-2,17	5300	1	5
≥ 2,18	5600	2	5

* Dosis diaria total dividida por 2 para permitir dosis iguales en la mañana y la noche

En combinación con Docetaxel (Para cáncer de mama metastático)

La dosis recomendada de Capecitabina en combinación con Docetaxel es 1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas por una semana de descanso, combinada con Docetaxel 75mg/m² como infusión intravenosa durante 1 hora, cada 3 semanas.

La premedicación, de acuerdo al prospecto de docetaxel, debe iniciarse previamente a la administración de docetaxel para pacientes que son tratados con Capecitabina más docetaxel en combinación. La Tabla 1 enumera la dosis total diaria de Capecitabina por superficie corporal y el número de comprimidos a ingerir en cada dosis.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada



Recomendaciones para el manejo de la dosis

General

Las dosis de Capecitabina deberán individualizarse para optimizar el manejo de los pacientes. Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente para detectar una posible toxicidad y las dosis de Capecitabina deberán modificarse en forma adecuada para adaptar la tolerancia individual del paciente al tratamiento.

La toxicidad debida a la administración de Capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático, la interrupción de las dosis y el ajuste de la dosis de Capecitabina. Una vez que la dosis ha sido reducida, no deberá incrementarse posteriormente.

Las dosis de Capecitabina omitidas por toxicidad no se reemplazan, sino que el paciente seguirá con los ciclos de tratamiento planificados. La dosis de finitoína y la dosis de anticoagulantes derivados de cumarinas pueden necesitar ser reducidas cuando cualquiera de las drogas se administre en forma simultánea con Capecitabina.

Monoterapia (tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal, del cáncer colorrectal metastático o del cáncer de mama metastático)

El esquema de modificación de dosis de Capecitabina descrito en la Tabla 2 se recomienda para el manejo de las reacciones adversas.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendada de Capecitabina

Grados de Toxicidad INCC*	Durante el transcurso del tratamiento	Ajuste de dosis para el siguiente tratamiento (% de la dosis inicial)
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1° aparición	Interrumpir hasta que se resuelva a grado 0-1	100%
2° aparición		75%
3° aparición		50%
4° aparición	Discontinuar el tratamiento en forma permanente	---
Grado 3		
1° aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que resuelva grado 0-1	75%
2° aparición		50%
3° aparición	Discontinuar el tratamiento de forma permanente	---
Grado 4		
1° aparición	Discontinuar de manera permanente o en caso que el médico considere apropiado que el paciente continúe el tratamiento, interrumpir hasta que se resuelva a grado 0-1	50%



* Se utilizó el Criterio de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (INCC) excepto para el Síndrome palmo-plantar

En combinación con Docetaxel (Cáncer metastático de mama metastático)

Las modificaciones de las dosis de Capecitabina por toxicidad deben realizarse de acuerdo a la Tabla 2. Si al comienzo de un ciclo de tratamiento se indica retrasar alguno de los dos tratamientos, ya sea Capecitabina o Docetaxel, entonces deberá retrasarse la administración de ambos agentes hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de ambas drogas.

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

Tabla 3: Esquema de reducción de dosis para docetaxel en combinación con Capecitabina

Grados de toxicidad INCC *	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1° 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/m ² de Docetaxel	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel
2° aparición	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudarlo con dosis de 55 mg/m ² de Docetaxel	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel	---
3° aparición	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel	---	---

* Se utilizó el Criterio de Toxicidad Común del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá, excepto para el síndrome palmo-plantar

Ajustes de la dosis inicial en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina= 51 a 80 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina= 30 a 50 mL/min) se recomienda una reducción de la dosis del 75% de la dosis inicial de Capecitabina cuando se usa como monoterapia o en combinación con docetaxel (desde 1250 mg/m² a 950 mg/m² dos veces al día).

Si un paciente desarrolla una reacción adversa grado 2 a 4, se recomienda realizar los ajustes de dosis posteriores según se indica en la tabla 2 y tabla 3 (dependiendo del régimen). Las recomendaciones sobre ajuste de dosis inicial para pacientes con insuficiencia renal moderada aplican tanto para Capecitabina como monoterapia y Capecitabina en combinación con docetaxel.



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Ecuación de Cockcroft-Gault:

$$\text{Aclaramiento de creatinina para hombres} = \frac{(140 - \text{edad [años]}) (\text{peso corporal [kg]})}{(72) (\text{creatinina sérica [mg/dL]})}$$

Aclaramiento de creatinina para mujeres= 0,85 x valor hombre


Pacientes Geriátricos

Los médicos deben tener precaución al monitorear los efectos de Capecitabina en los ancianos. No hay información suficiente para proporcionar una recomendación sobre la dosificación.

CONTRAINDICACIONES

- En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina menor a 30mL/min)
- En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Capecitabina o a cualquiera de sus componentes. Capecitabina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a 5-fluorouracilo.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

ADVERTENCIAS

CAPECIT[®]



ADVERTENCIAS

Interacciones de Capecitabina con Warfarina: Los pacientes que reciben terapia con capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina en forma simultánea, deberán tener la respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) monitoreada en forma frecuente con la finalidad de ajustar la dosis del anticoagulante en forma apropiada.

Se ha demostrado una importante interacción clínicamente significativa entre Capecitabina y Warfarina en estudios clínicos farmacológicos. Se han reportado alteraciones en los parámetros de la coagulación y/o sangrado, incluyendo muerte en pacientes que recibieron Capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina como la warfarina y fenprocumon en forma simultánea.


Reportes posmarketing han mostrado incrementos clínicamente significativos en el tiempo de protrombina (TP) e INR en pacientes que fueron estabilizados con anticoagulantes al momento de iniciar el tratamiento con Capecitabina.


Estos eventos sucedieron dentro de varios días y hasta varios meses después luego del comienzo del tratamiento con Capecitabina, y en pocos casos dentro del primer mes luego de discontinuar el tratamiento con Capecitabina.

Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin metástasis hepática. La edad de 60 años y diagnóstico de cáncer, en forma independiente, predisponen a los pacientes a un riesgo incrementado de coagulopatía.

General

Pacientes recibiendo terapia con Capecitabina deben ser monitoreados por médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos. La mayoría de los eventos adversos son reversibles y no necesitan de la discontinuación del tratamiento, aunque puede que las dosis necesiten suspenderse o reducirse.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Diarrea

Capecitabina puede inducir diarrea, a veces severa. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegan a deshidratarse. En el seguimiento de 875 pacientes con cáncer metastático de mama o colorrectal que recibieron Capecitabina en monoterapia.

Se considera diarrea de grado 2 al aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 al aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y mala absorción y diarrea de grado 4 al aumento ≥ 10 deposiciones/día, o melena o la necesidad de soporte parenteral. Si ocurre diarrea de grado 2, 3 ó 4, la administración de Capecitabina debe ser inmediatamente interrumpida hasta que la diarrea se resuelve o disminuye en intensidad a grado 1.

Tras la reaparición de diarrea de grado 2 o la ocurrencia de cualquier diarrea grado 3 ó 4, las dosis posteriores de Capecitabina deben reducirse. Se recomiendan tratamientos antidiarréicos estándar (por ejemplo, loperamida).

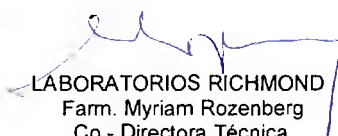
Se ha reportado enterocolitis necrotizante (tiflitis).

Coagulopatía

Aquellos pacientes tratados con Capecitabina de manera concomitante con un anticoagulante derivado de cumarina deben tener su respuesta de anticoagulación (INR o tiempo de protrombina) monitoreada frecuentemente y la dosis de anticoagulante debe ajustarse de manera acorde.

Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad observada con Capecitabina incluye infarto de miocardio/isquemia, angina de pecho, arritmias, 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.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa

Basado en reportes poscomercialización, los pacientes con ciertas mutaciones genéticas en el gen DPD tanto homocigota como heterocigota compuestas que resultaran en una ausencia completa o casi completa de actividad DPD tienen un riesgo incrementado de un comienzo temprano de toxicidad y reacciones adversas severas, potencialmente mortales o fatales causadas por capecitabina (Ej. mucositis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad). Los pacientes con actividad DPD parcial también pueden tener un riesgo incrementado de reacciones adversas severas, potencialmente mortales o fatales causadas por capecitabina.

Se deberá suspender o discontinuar permanentemente el uso de capecitabina basado en la evaluación clínica del comienzo, duración y severidad de las toxicidades observadas en pacientes con evidencia de toxicidad de comienzo temprano o inusualmente severa, que puede indicar la ausencia casi total o total de la actividad DPD. No se ha probado la existencia de una dosis segura de capecitabina en pacientes con ausencia completa de actividad DPD. No existe información suficiente para recomendar una dosis específica en pacientes con actividad DPD parcial como mediciones por pruebas específicas.

Diabetes mellitus o alteraciones de electrolitos

Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o con alteración de los electrolitos ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento con Capecitabina.

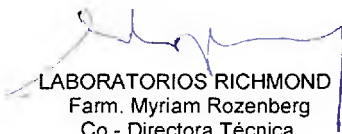
Hipo e hipercalcemia

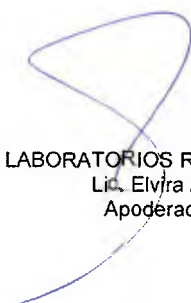
Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se debe tener precauciones en pacientes con hipo- e hipercalcemia preexistente.

Hematológicos

En 875 pacientes con cáncer metastático de mama o cáncer colorrectal que recibieron una dosis de 1250 mg/m² administrada dos veces al día en monoterapia por 2 semanas seguidas de un período de descanso de 1 semana, 3,2%, 1,7% y 2,4% de los pacientes tuvieron neutropenia de grado 3 ó 4, trombocitopenia o descensos en hemoglobina, respectivamente.

En 251 pacientes con cáncer de mama metastático que recibieron una dosis de capecitabina junto con Docetaxel, el 68% tuvo neutropenia de grado 3 ó 4, 2,8% tuvo trombocitopenia de grado 3 ó 4 y el 9,6% anemia de grado 3 ó 4.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Los pacientes con recuento de neutrófilos basal de $<1,5 \times 10^9/L$ y/o recuento de trombocitos de $<100 \times 10^9/L$ no deberán ser tratados con Capecitabina. Si en un análisis de laboratorio espontáneo durante un ciclo de tratamiento se evidencia toxicidad hematológica grado 3 ó 4, el tratamiento con Capecitabina deberá ser interrumpido.

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. El efecto de la insuficiencia hepática severa con el uso de Capecitabina es desconocido.

Insuficiencia renal

Se ha observado deshidratación y puede causar insuficiencia renal aguda que puede ser fatal. Los pacientes con función renal comprometida preexistente o quienes estuvieran recibiendo tratamiento con Capecitabina junto con otros agentes nefrotóxicos conocidos tienen un riesgo aumentado. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden verse deshidratados más rápidamente.

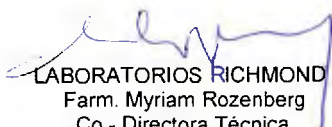
Se deberá monitorear a los pacientes cuando se administre Capecitabina para prevenir y corregir la deshidratación desde su inicio. En caso de que ocurra deshidratación de grado 2 (o mayor), el tratamiento con Capecitabina deberá ser interrumpido inmediatamente y la deshidratación, corregida.

El tratamiento no deberá ser reiniciado hasta que el paciente sea rehidratado y las causas precipitantes hubieran sido corregidas o controladas. Las modificaciones de dosis deberán ser aplicadas a razón de los eventos adversos según sea necesario.

Los pacientes con insuficiencia moderada al inicio del tratamiento requieren una reducción de la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada al inicio del tratamiento deben ser monitoreados cuidadosamente por reacciones adversas. La pronta interrupción del tratamiento con posteriores ajustes de la dosis se recomienda si un paciente desarrolla un evento adverso de grado 2 a 4 como se describe en la Tabla 2.

Toxicidad mucocutánea y dermatológica

Los pacientes tratados con Capecitabina pueden experimentar reacciones mucocutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Capecitabina deberá ser discontinuada permanentemente en los pacientes que hubieran experimentado una reacción mucocutánea severa posiblemente atribuible al tratamiento con Capecitabina.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



El síndrome de pies y manos (eritema acral inducido por la quimioterapia) es una toxicidad cutánea. El tiempo medio de aparición fue de 79 días (entre 11 hasta 360 días) con un rango de severidad de los casos reportados entre 1 y 3 para pacientes recibiendo monoterapia con Capecitabina en caso de metástasis.

El grado 1 del síndrome de pies y manos se caracteriza por cualquiera de los siguientes síntomas: entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, inflamación indolora o eritema de manos y/o pies y/o malestar que no interfiere con las actividades normales. El grado 2, 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.

El síndrome palmo-plantar persistente (grado 2 ó mayor) puede llevar a una eventual pérdida de huellas dactilares que puede impactar en la identificación del paciente. Si se presenta el síndrome grado 2 ó 3, deberá interrumpirse la administración de Capecitabina, hasta que el evento se resuelva o disminuya en intensidad hasta el grado 1. Después de la aparición del síndrome de pies y manos grado 3, las dosis subsecuentes de Capecitabina deben disminuirse.

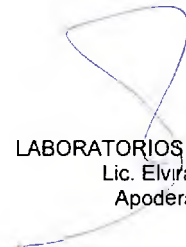
Hiperbilirrubinemia

En 875 pacientes con cáncer de mama metastático o colorrectal metastático que recibieron al menos una dosis de Capecitabina 1250 mg/m² dos veces al día en monoterapia por 2 semanas seguido de un período de descanso de 1 semana, la hiperbilirrubinemia de grado 3 (1,5-3 x LSN) ocurrió en 15,2% (n=133) de los pacientes y la hiperbilirrubinemia de grado 4 (>3 x LSN) ocurrió en 3,9% (n=34) de los pacientes.

De 566 pacientes que tenían metástasis hepáticas al inicio y 309 sin metástasis hepática al inicio, la hiperbilirrubinemia de grado 3 ó 4 ocurrió en un 22,8% y 12,3% respectivamente. De 167 pacientes con hiperbilirrubinemia de grado 3 ó 4, 18,6% (n=31) también presentaron elevaciones de la fosfatasa alcalina respecto de sus niveles basales (grados 1 a 4, sin elevación en nivel basal) y 27,5% (n=46) presentaron elevaciones de transaminasas respecto de sus niveles basales en cualquier momento durante el tratamiento (no necesariamente en simultáneo).

La mayoría de estos pacientes, 64,5% (n=20) y 71,7% (n=33), tuvieron metástasis hepáticas al inicio. Además, 57,5% (n=96) y 35,3% (n=59) de los 167 pacientes tuvieron elevaciones (grados 1 a 4) tanto previo al inicio del tratamiento como luego del inicio de la fosfatasa alcalina o las transaminasas, respectivamente. Solamente el 7,8% (n=13) y el 3,0% (n=5) tuvieron elevaciones de la fosfatasa alcalina o las transaminasas de grados 3 ó 4.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



De los 596 pacientes tratados con Capecitabina como terapia de primera línea para el cáncer colorrectal metastático, la incidencia de hiperbilirrubinemia de grados 3 ó 4 fue similar a la base de datos de ensayos clínicos con Capecitabina en monoterapia. El tiempo medio de aparición de la hiperbilirrubinemia de grado 3 ó 4 en pacientes con cáncer colorrectal fue de 64 días y el incremento medio de bilirrubina fue de 8 µm/L basal a 13 µm/L durante el tratamiento con Capecitabina.

De los 136 pacientes con cáncer colorrectal con hiperbilirrubinemia de grado 3 ó 4, 49 pacientes tuvieron hiperbilirrubinemia de grado 3 ó 4 como último valor medido, de los cuales 46 tenían metástasis hepáticas al inicio del tratamiento.

En 251 pacientes con cáncer de mama metastático que recibieron una combinación de Capecitabina y docetaxel, la hiperbilirrubinemia de grado 3 (1,5 a 3 x LSN) ocurrió en el 7% (n=17) y la hiperbilirrubinemia de grado 4 (>3 x LSN) ocurrió en el 2% (n=5).

En caso de que ocurran elevaciones de bilirrubina de grados 3 ó 4 relacionadas con la droga, la administración de Capecitabina deberá ser interrumpida de inmediato hasta disminución de la bilirrubina a $\leq 3,0$ X LSN.

Mujeres y hombres de edad reproductiva

Prueba de embarazo: Se recomienda realizar pruebas de embarazo a las mujeres de edad reproductiva previas al inicio del tratamiento con Capecitabina.

Anticoncepción:

Mujeres: Capecitabina puede causar daño fetal cuando es administrada a una mujer embarazada. Se deberá advertir a las mujeres de edad reproductiva que utilicen medidas anticonceptivas durante el tratamiento y hasta por 6 meses posteriores a la última dosis de Capecitabina.

Hombres: En base a hallazgos de toxicidad genética, se deberá advertir a los hombres con parejas mujeres de edad reproductiva que utilicen medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y hasta por 3 meses posteriores a la última dosis de Capecitabina,

Infertilidad: En base a estudios realizados en animales, Capecitabina puede afectar la fertilidad de mujeres y hombres en edad reproductiva.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

PRECAUCIONES

CAPECIT®



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

-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.

Estos eventos ocurrieron en pacientes con o sin metástasis hepáticas. En un estudio de interacción medicamentosa con una administración a dosis simple de warfarina, hubo un incremento significativo del AUC promedio de S-warfarina. El valor RIN máximo observado aumentó en un 91%. Esta interacción es probablemente debido a una inhibición del citocromo P450 2C9 por Capecitabina y/o sus metabolitos.


Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con Capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.


-Fenitoína: El nivel de fenitoína deberá ser monitoreado cuidadosamente en pacientes que toman Capecitabina y la dosis de fenitoína puede necesitar ser disminuida. Los informes poscomercialización indican que algunos pacientes recibiendo Capecitabina y fenitoína tuvieron toxicidad asociada con niveles elevados de fenitoína.

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con fenitoína, pero el mecanismo de interacción se presume es la inhibición de la isoenzima CYP2C9 por capecitabina y/o sus metabolitos.

-Acido folínico (Leucovorina): La concentración de 5-FU se incrementa y su toxicidad puede verse aumentada con el acido folínico. Se han reportado muertes por enterocolitis severa, diarrea y deshidratación en ancianos tratados con acido folínico y fluorouracilo semanal.

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 acido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral).


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



-Sorivudina y análogos: se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la Sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidina 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 junto 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 brivudina y el comienzo de la terapia de Capecitabina.

-Antiácido: un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio provoca un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de Capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

-Alopurinol: se han observado interacciones del 5-FU con Alopurinol que pueden disminuir la eficacia del 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de Alopurinol con Capecitabina.


-Interferón alfa: cuando se combinó con Interferon 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.

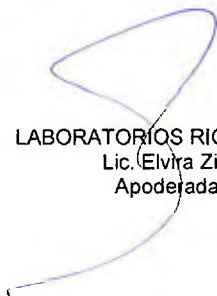
-Radioterapia: la dosis máxima tolerada de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radio terapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

-Interacciones con alimentos: La comida ha demostrado una reducción tanto en el índice o grado de absorción de Capecitabina. En todos los ensayos clínicos, se indicó a los pacientes que tomen Capecitabina dentro de los 30 minutos posteriores a una comida. Se recomienda la administración de Capecitabina con las comidas.

-Irinotecán: El uso de Capecitabina en combinación con irinotecán no ha sido estudiado adecuadamente.

-Sustratos del CYP2C9: Aparte de warfarina, no se han realizado estudios formales de interacción de drogas entre Capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se deberá proceder con precaución cuando se coadministre Capecitabina con sustratos del CYP2C9.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios investigando el potencial carcinogénico de capecitabina. Según la bibliografía consultada, capecitabina no fue mutagénica *in vitro* en bacterias (test de Ames) ni en células de mamífero (ensayo de mutación genética en células de hámster chino V79/HPRT). Capecitabina fue clastogénica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana pero no *in vivo* en médula ósea de ratón (test de micronúcleo). El fluorouracilo causa mutaciones en bacterias y levaduras y también causa anomalías cromosomales en el ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*.

En estudios de fertilidad y rendimiento reproductivo general en ratones hembra, las dosis de Capecitabina oral de 760 mg/kg/día (cerca de 2300 mg/m²/día) alteraron el celo en los animales, con la consiguiente disminución en la fertilidad.

En los ratones preñados, no hubo fetos que sobrevivieran a esta dosis. La alteración en el celo fue reversible. En machos, esta dosis causó cambios degenerativos en los testículos, incluyendo disminución en el número de espermatozoides y espermátidas.

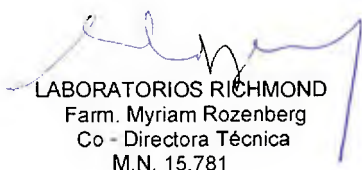
En estudios farmacocinéticos independientes, esta dosis produjo en ratones valores de AUC de 5'-DFUR de 0,7 veces el valor correspondiente a los pacientes administrados con la dosis diaria recomendada.

Empleo en embarazo

En base a los hallazgos de estudios de reproducción en animales y en su mecanismo de acción, Capecitabina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

La información en humanos es limitada como para informar sobre el riesgo asociado a la droga durante el embarazo. En estudios de reproducción en animales, la administración de Capecitabina a animales preñados durante el período de organogénesis causó letalidad embrionaria y teratogenicidad en ratones y letalidad embrionaria en monos a 0,2 y 0,6, veces la exposición (AUC) en pacientes recibiendo la dosis recomendada, respectivamente. La paciente embarazada debe ser advertida sobre el daño potencial al feto.

El riesgo de base estimado de defectos de nacimiento mayores y de aborto espontáneo para la población indicada es desconocido. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos de nacimiento mayores y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20%, respectivamente.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elmira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Datos en animales

La administración oral de Capecitabina a ratones preñadas durante el período de organogénesis a una dosis de 198 mg/kg/día causó malformaciones y letalidad embrionaria. En estudios farmacocinéticos independientes, esta dosis produjo en ratones valores de AUC de, 5'-DFUR de aproximadamente 0,2 veces los valores de AUC en pacientes a los que se les administró la dosis diaria recomendada.

Las malformaciones en ratones incluyen paladar hendido, anoftalmia, microftalmia, oligodactilia, polidactilia, sindactilia, malformación de cola, y dilatación de los ventrículos cerebrales.

La administración de Capecitabina a monos preñados durante el período de organogénesis a una dosis de 90 mg/kg/día, causó letalidad embrionaria. Esta dosis produjo valores de AUC de 5'-DFUR de aproximadamente 0,6 veces los valores en pacientes a los que se les administra la dosis diaria recomendada.

Empleo en lactancia

Se desconoce si Capecitabina se excreta en la leche materna o de los efectos en la producción de leche o en el infante lactante. Los metabolitos de Capecitabina se encuentran presentes en la leche de ratones lactantes. Debido al potencial de provocar reacciones adversas serias en bebés lactantes, se debe advertir a las mujeres de no dar el pecho durante el tratamiento con Capecitabina y por hasta 2 semanas posteriores a la dosis final.


Datos en animales

Los ratones lactantes a los que se les administra una dosis única de Capecitabina por vía oral excretan cantidades significativas de metabolitos de Capecitabina en la leche.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de capecitabina no fue establecida para menores de 18 años. No se ha demostrado un beneficio clínico en dos ensayos de brazo simple en pacientes pediátricos con gliomas de tallo cerebral recientemente diagnosticados o de alto grado.

En ambos ensayos, los pacientes pediátricos recibieron una fórmula pediátrica de Capecitabina de investigación de forma concomitante a y siguiendo la finalización de la radioterapia (dosis total de 5580 cGy en fracciones de 180 cGy). La biodisponibilidad relativa de la fórmula de Capecitabina de investigación fue similar.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



El primer ensayo fue conducido en 22 pacientes pediátricos (edad mediana de 8 años, con edades entre 5 y 17 años) con gliomas de tallo cerebral de diagnóstico reciente no diseminados intrínsecos y difusos y gliomas de alto grado. En la parte del ensayo en la que se determina la dosis, los pacientes recibieron Capecitabina junto con radioterapia concomitante a dosis que varían entre 500 mg/m² a 850 mg/m² cada 12 horas por hasta 9 semanas.

Luego de un período de descanso de 2 semanas, los pacientes recibieron una dosis de 1250 mg/m² cada 12 horas los días 1-14 de un ciclo de 21 días por hasta 3 ciclos. La dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina administrada de forma concomitante con radioterapia fue de 650 mg/m² cada 12 horas. Las mayores toxicidades limitantes de dosis fueron la eritrodiseestesia palmo-plantar y la elevación de la alanina aminotransferasa (ALT).


El segundo ensayo se realizó en unos 34 pacientes pediátricos adicionales con gliomas de tallo cerebral de diagnóstico reciente no diseminados intrínsecos y difusos (edad mediana de 7 años, con edades entre 3 y 16 años) y 10 pacientes pediátricos que recibieron la DMT de Capecitabina en el ensayo donde se halló la dosis adecuada para el tratamiento, que cumplían con los requisitos de inclusión en el ensayo.


Todos los pacientes recibieron 650 mg/m² de Capecitabina cada 12 horas con radioterapia concomitante por hasta 9 semanas. Luego de un período de descanso de 2 semanas, los pacientes recibieron 1250 mg/m² de Capecitabina cada 12 horas en los días 1-14 de un ciclo de 21 días, por hasta 3 ciclos.

No hubo una mejoría en la tasa de supervivencia libre de progresión y en la tasa de supervivencia global al año de tratamiento en pacientes pediátricos con gliomas de tallo cerebral de diagnóstico reciente que recibieron Capecitabina en relación a una población similar de pacientes pediátricos que participaron en otros ensayos clínicos.

El perfil de reacciones adversas de Capecitabina fue consistente con el perfil de reacciones adversas conocido para los adultos, con la excepción de las anomalías de laboratorio que ocurrieron de manera más frecuente en los pacientes pediátricos.

La anomalía de laboratorio más frecuentemente reportada (incidencia por paciente ≥40%) fueron ALT aumentada (75%), linfocitopenia (73%), leucopenia (73%), hipocalcemia (68%), trombocitopenia (57%), hipoalbuminemia (55%), neutropenia (50%), hematocrito bajo (50%), hipocalcemia (48%), hipofosfatemia (45%), e hiponatremia (45%).


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Empleo en ancianos

Los pacientes ≥ 80 años de edad pueden experimentar una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 ó 4. De 875 pacientes con cáncer de mama metastático o colorrectal metastático que recibieron Capecitabina en monoterapia, el 62% de los 21 pacientes ≥ 80 años de edad tratados con Capecitabina experimentaron un evento de grado 3 ó 4 relacionado con el tratamiento: diarrea en 6 (28,6%), náuseas en 3 (14,3%), síndrome palmo-plantar en 3 (14,3%) y vómitos en 2 (9,5%) pacientes.

De los 10 pacientes de 70 años de edad o mayores (no había pacientes mayores a 80 años) tratados con Capecitabina en combinación con docetaxel, 30% (3 de 10) de los pacientes experimentaron diarrea de grado 3 ó 4 y estomatitis, y 40% (4 de 10) experimentaron síndrome palmo-plantar de grado 3.

Entre los 67 pacientes ≥ 60 años de edad en tratamiento con Capecitabina en combinación con docetaxel, la incidencia de reacciones adversas de grado 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento, y de reacciones adversas serias relacionadas con el tratamiento, retiro de medicación debido a reacciones adversas, discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas y discontinuación del tratamiento dentro de los primeros dos ciclos fueron mayores que en lo pacientes < 60 años de edad.


En 995 pacientes recibiendo tratamiento con Capecitabina como terapia adyuvante de la terapia del cáncer de colon Dukes' C luego de la resección del tumor primario 41% de los 398 pacientes ≥ 65 años de edad tratados con Capecitabina experimentaron un evento adverso relacionado con el tratamiento de grado 3 ó 4: síndrome palmo-plantar en 75 (18,8%), diarrea en 52 (13,1%), estomatitis en 12 (3,0%), neutropenia/granulocitopenia en 11 (2,8%), vómitos en 6 (1,5%) y náuseas en 5 (1,3%) de los pacientes.

En pacientes ≥ 65 años de edad (población completamente aleatorizada; con Capecitabina 188 pacientes, 5-FU/LV 208 pacientes) tratados por cáncer de colon Dukes' C luego de la resección del tumor primario, el cociente de riesgo para la progresión libre de enfermedad y sobrevida total por Capecitabina comparados con los de 1,01 (95% IC 0,80-1,27) y 1,04 (95% IC 0,79-1,37), respectivamente.

Por lo tanto, los pacientes mayores deben ser monitoreados cuidadosamente.

Empleo en insuficiencia hepática

Se debe tener especial precaución cuando se trata con Capecitabina a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas. El efecto de la insuficiencia hepática severa sobre Capecitabina se desconoce.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Empleo en insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina = 30 a 50 mL/min) y severa (aclaramiento de creatinina <30 mL/min) mostraron niveles de exposición a Capecitabina, 5'-DFUR, y FBAL más elevados que los de aquellos con función renal normal.

REACCIONES ADVERSAS

Como los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones variables, las frecuencias de reacciones adversas observada en los ensayos clínicos para una droga no pueden ser comparados con las frecuencias en otros ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

Adyuvancia en cáncer colorrectal


La tabla 4 muestra las reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes en un estudio de fase 3 en pacientes con cáncer de colon Dukes' C quienes recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio y tuvieron al menos una evaluación de seguridad.


En un total de 995 pacientes con una dosis de 1250 mg/m^2 dos veces al día de Capecitabina administrada por 2 semanas seguidas de un período de descanso de 1 semana, y 974 pacientes fueron administrados 5-FU y leucovorina (20 mg/m^2 de leucovorina IV seguido de 425 mg/m^2 bolo IV de 5-FU en los días 1-5 cada 28 días).

La duración mediana de tratamiento fue de 164 días para los pacientes tratados con Capecitabina y 145 días para los pacientes tratados con 5-FU/LV.

Un total de 112 (11%) y 73 (7%) de pacientes tratados con Capecitabina y 5-FU/LV, respectivamente, discontinuaron el tratamiento por las reacciones adversas. Se registró un total de 18 muertes debido a toda causa durante el estudio o dentro de los 28 días posteriores a recibir la droga en estudio: 8 (0,8%) pacientes aleatorizados a Capecitabina y 10 (1,0%) a 5-FU/LV.

La tabla 5 muestra las anormalidades de laboratorio de grados 3/4 que ocurrieron en $\geq 1\%$ en pacientes de un estudio de fase 3 en pacientes con cáncer de colon Dukes' C quienes recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio y tuvieron al menos una evaluación de seguridad.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



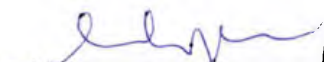
Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Tabla 4 – Reacciones adversas reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Capecitabina o 5-FU/LV para pacientes con cáncer de colon como terapia adyuvante (evaluación de seguridad)

Sistema corporal/ evento adverso	Tratamiento adyuvante para el cáncer de colon (n=1969)			
	Capecitabina (n=995)		5-FU/LV (n=974)	
	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 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 del abdomen superior	7	<1	7	<1
Dispepsia	6	<1	5	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome palmo-plantar	60	17	9	<1
Alopecia	6	-	22	<1
Erupción	7	-	8	-
Eritema	6	1	5	<1
Trastornos generales y del sitio de aplicación				
Fatiga	16	<1	16	1
Pirexia	7	<1	9	<1
Astenia	10	<1	10	1
Letargia	10	<1	9	<1
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	6	<1	6	-
Dolor de cabeza	5	<1	6	<1
Disgeusia	6	-	9	-
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Anorexia	9	<1	11	<1
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5	<1	6	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2	<1	8	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Epistaxis	2	-	5	-


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Tabla 5 – Porcentaje de incidencia de anomalías de laboratorio de grados 3/4 reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes recibiendo Capecitabina en monoterapia como tratamiento adyuvante del cáncer de colon (evaluación de seguridad)

Evento adverso	Capecitabina (n=995) grados 3/4	%	5-FU/LV (n=974) grados 3/4	%
ALAT (SGPT) aumentada		1,6		0,6
Calcio aumentado		1,1		0,7
Calcio disminuido		2,3		2,2
Hemoglobina aumentada		1,0		1,2
linfocitos aumentados		13,0		13,0
Neutrófilos aumentados*		2,2		26,2
Neutrófilos/granulocitos aumentados		2,4		26,4
Plaquetas aumentadas		1,0		0,7
Bilirrubina aumentada**		20		6,3

*La incidencia de anomalías de glóbulos blancos de grados 3/4 fue 1,3% en el brazo de Capecitabina y 4,9% en el brazo de 5-FU/LV IV.

**Se deberá notar que la clasificación se realiza acorde a la versión 1 de NCIC CTC (mayo de 1994). En la versión 1 de NCTC CTC, la hiperbilirrubinemia de grado 3 indica un valor de rango de 1,5 a 3,0 x límite superior de la normalidad (LSN), y el grado 4 un valor $>3,0$ x LSN. La versión 2 de NCIC CTC y posteriores definen el valor de hiperbilirrubinemia de grado 3 en un valor de $>3,0$ a $10,0$ x LSN, los valores de grado 4 $>10,0$ x LSN.

Cáncer colorrectal metastático

Monoterapia:

La tabla 6 muestra las reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes de un análisis en conjunto de dos ensayos de fase 3 realizados en pacientes con cáncer colorrectal metastático. Un total de 596 pacientes con cáncer colorrectal metastático fueron tratados con 1250 mg/m^2 dos veces al día con Capecitabina administrados por 2 semanas seguidos por un período de descanso de 1 semana, y a 593 pacientes se les administró 5-FU y leucovorina en el régimen de la clínica de Mayo (20 mg/m^2 de leucovorina IV seguidos de 425 mg/m^2 en un bolo IV de 5-FU, en los días 1-5, cada 28 días).

En la base de datos agrupados la duración mediana de tratamiento fue de 139 días para los pacientes tratados con Capecitabina y 140 días para los pacientes tratados con 5-FU/LV. Un total de 78 (13%) y 63 (11%) de los pacientes tratados con Capecitabina y 5-FU/LV, respectivamente, discontinuaron el tratamiento a causa de los eventos adversos/enfermedad contraída.

Se reportaron un total de 82 muertes por toda causa durante el ensayo o dentro de los 28 días posteriores a recibir la droga en estudio: 50 (8,4%) pacientes aleatorizados con Capecitabina y 32 (5,4%) aleatorizados con 5-FU/LV.




Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Tabla 6 – Análisis de datos agrupados de ensayos de fase 3 de cáncer colorrectal: Porcentaje de incidencia de reacciones adversas en $\geq 5\%$ de los pacientes.

Evento adverso	Capecitabina (n=596)			5-FU/LV (n=593)		
	% total	% grado 3	% grado 4	% total	% grado 3	% grado 4
Número de pacientes con más de un evento adverso	96	52	9	94	45	9
Sistema corporal/Evento adverso						
Gastrointestinal						
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 motilidad gastrointestinal	10	<1	-	7	<1	-
Constipación	14	1	<1	17	1	-
Malestar oral	10	-	-	10	-	-
Trastornos inflamatorios GI superiores	8	<1	-	10	1	-
Hemorragia GI	6	1	<1	3	1	-
Íleo	6	4	1	5	2	1
Piel y tejido subcutáneo						
Síndrome palmo-plantar	54	17	NA	6	1	NA
Dermatitis	27	1	-	26	1	-
Decoloración cutánea	7	<1	-	5	-	-
Alopecia	6	-	-	21	<1	-
General						
Fatiga/debilidad	42	4	-	46	4	-
Pirexia	18	1	-	21	2	-
Edema	15	1	-	9	1	-
Dolor abdominal	12	1	-	10	1	-
Dolor de pecho	6	1	-	6	1	<1
Neurológico						
Neuropatía sensorial periférica	10	-	-	4	-	-
Dolor de cabeza	10	1	-	7	-	-
Mareos*	8	<1	-	8	<1	-
Insomnio	7	-	-	7	-	-
Disgeusia	6	1	-	11	<1	1
Metabolismo						
Disminución del apetito	26	3	<1	31	2	<1
Deshidratación	7	2	<1	8	3	1
Ojo						
Irritación ocular	13	-	-	10	<1	-
Visión anormal	5	-	-	2	-	-


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT®



Respiratorio						
Disnea	14	1	-	10	<1	1
Tos	7	<1	1	8	-	-
Trastorno faringeo	5	-	-	5	-	-
Epistaxis	3	<1	-	6	-	-
Dolor de garganta	2	-	-	6	-	-
Musculoesquelético						
Dolor de espalda	10	2	-	9	<1	-
Artralgia	8	1	-	6	1	-
Vascular						
Trombosis venosa	8	3	<1	6	2	-
Psiquiátrico						
Alteración del humor	5	-	-	6	<1	-
Depresión	5	-	-	4	<1	-
Infecciones						
Viral	5	<1	-	5	<1	-
Sangre y tejido linfático						
Anemia	80	2	<1	79	1	<1
Neutropenia	13	1	2	46	8	13
Hepatobiliar						
Hiperbilirrubinemia	48	18	5	17	3	3

- No observado

* Excluyendo vértigo

NA = No aplica


Cáncer de mama


En combinación con Docetaxel:

Los siguientes datos demostrados en el estudio de combinación de Capecitabina con docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastático se muestran en las tablas 7 y 8.

En el brazo de combinación de Capecitabina y docetaxel, el tratamiento consistió en la administración oral de Capecitabina 1250 mg/m² dos veces al día como terapia intermitente (2 semanas de tratamiento seguidas de un período de descanso de una semana sin tratamiento) por al menos 6 semanas y docetaxel fue administrado como una infusión intravenosa de 1 hora a una dosis de 75 mg/m² en el primer día de cada ciclo de 3 semanas por al menos 6 semanas.

En el brazo de monoterapia docetaxel fue administrado como una infusión intravenosa de 1 hora a una dosis de 100 mg/m² en el primer día de cada ciclo de 3 semanas por al menos 6 semanas.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]




La duración promedio del tratamiento fue de 129 días en el brazo de combinación y de 98 días en el brazo de monoterapia. Un total de 66 pacientes (29%) en el brazo de combinación y 49 (19%) en el brazo de monoterapia se retiraron del estudio por las reacciones adversas.

El porcentaje de pacientes que requirieron reducciones de dosis debido a las reacciones adversas fue del 65% en el brazo de combinación y del 36% en el brazo de monoterapia. El porcentaje de pacientes que requirieron interrumpir su tratamiento debido a reacciones adversas en el brazo de combinación fue 79%. Las interrupciones del tratamiento fueron parte del esquema de modificación de dosis en el brazo de terapia combinada pero no para los pacientes tratados con docetaxel en monoterapia.

Tabla 7 – Porcentaje de incidencia de eventos adversos considerados relacionados o no relacionados con el tratamiento en $\geq 5\%$ de los pacientes participando en los estudios de Capecitabina en combinación con docetaxel versus docetaxel en monoterapia.

Evento adverso	Capecitabina 1250 mg/m ² dos veces al día con docetaxel 75 mg/m ² por 3 semanas (n=251)			Docetaxel 100 mg/m ² por 3 semanas (n=255)		
	% total	% grado 3	% grado 4	% total	% grado 3	% grado 4
Número de pacientes con al menos un efecto adverso	99	76,5	29,1	97	57,6	31,8
Sistema corporal/Evento adverso						
Gastrointestinal						
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	-
Sequedad bucal	6	<1	-	5	-	-
Piel y tejido subcutáneo						
Síndrome palmo-plantar	63	24	NA	8	1	NA
Alopecia	41	6	-	42	7	-
Trastorno de uñas	14	2	-	15	-	-
Dermatitis	8	-	-	11	1	-
Erupción eritematosa	9	<1	-	5	-	-
Decoloración de la uñas	6	-	-	4	<1	-
Onicólisis	5	1	-	5	1	-
Prurito	4	-	-	5	-	-


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada





Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT®



General						
Pirexia	28	2	-	34	2	-
Astenia	26	4	<1	25	6	-
Fatiga	22	4	-	27	6	-
Debilidad	16	2	-	11	2	-
Dolor en extremidad	13	<1	-	13	2	-
Letargia	7	-	-	6	2	-
Dolor	7	<1	-	5	1	-
Dolor de pecho (no cardíaco)	4	<1	-	6	2	-
Síndrome gripal	5	-	-	5	-	-
Neurológico						
Disgeusia	16	<1	-	14	<1	-
Dolor de cabeza	15	3	-	15	2	-
Parestesia	12	<1	-	16	1	-
Mareos	12	-	-	8	<1	-
Insomnio	8	-	-	10	<1	-
Neuropatía periférica	6	-	-	10	1	-
Hipoestesia	4	<1	-	8	<1	-
Metabolismo						
Anorexia	13	1	-	11	<1	-
Disminución del apetito	10	-	-	5	-	-
Disminución del peso	7	-	-	5	-	-
Deshidratación	10	2	-	7	<1	<1
Ojo						
Aumento del lagrimeo	12	-	-	7	<1	-
Conjuntivitis	5	-	-	4	-	-
Irritación ocular	5	-	-	1	-	-
Musculoesquelético						
Artralgia	15	2	-	24	3	-
Mialgia	15	2	-	25	2	-
Dolor de espalda	12	<1	-	11	3	-
Dolor óseo	8	<1	-	10	2	-
Cardíaco						
Edema	33	<2	-	34	<3	1
Sangre						
Fiebre neutropénica	16	3	13	21	5	16
Respiratorio						
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	-	-
Derrame pleural	2	1	-	7	4	-
Infección						
Candidiasis oral	7	<1	-	8	<1	-
Tracto urinario	6	<1	-	4	-	-
Tracto respiratorio superior	4	-	-	5	1	-


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Vascular						
Enrojecimiento del rostro	5	-	-	5	-	-
Linfoedema	3	<1	-	5	1	-
Psiquiátrico						
Depresión	5	-	-	5	1	-

- No observado


NA= No aplica

Tabla 8 – Porcentaje de pacientes con anomalías de laboratorio participantes del estudio de Capecitabina en combinación con docetaxel versus docetaxel en monoterapia

Evento adverso	Capecitabina 1250 mg/m ² dos veces al día con docetaxel 75 mg/m ² por 3 semanas (n=251)			Docetaxel 100 mg/m ² por 3 semanas (n=255)		
	% total	% grado 3	% grado 4	% total	% grado 3	% grado 4
Hematológico						
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
Hepatobiliar						
Hiperbilirrubinemia	20	7	2	6	2	2

Monoterapia:

Los siguientes datos obtenidos en el estudio con pacientes con cáncer de mama de estadio IV quienes recibieron una dosis de 1250 mg/m² administrada dos veces al día por 2 semanas seguido de un período de descanso de 1 semana. La duración promedio del tratamiento fue de 114 días. Un total de 13 de 162 pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas/enfermedad contraída.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT®



Tabla 9 – Porcentaje de incidencia de eventos adversos remotamente considerados, posible o probablemente relacionados al tratamiento en $\geq 5\%$ de los pacientes participantes en el estudio de brazo simple de pacientes con cáncer de mama en estadio IV

Evento adverso	Estudio de fase 2 en pacientes con cáncer de mama estadio IV (n=162)		
	% total	% grado 3	% grado 4
Sistema corporal/Evento adverso			
Gastrointestinal			
Diarrea	57	12	3
Náuseas	53	4	-
Vómitos	37	4	-
Estomatitis	24	7	-
Dolor abdominal	20	4	-
Constipación	15	1	-
Dispepsia	8	-	-
Piel y tejido subcutáneo			
Síndrome palmo-plantar	57	11	NA
Dermatitis	37	1	-
Trastorno de las uñas	7	-	-
General			
Fatiga	41	8	-
Pirexia	12	1	-
Dolor en extremidad	6	1	-
Neurológico			
Parestesia	21	1	-
Dolor de cabeza	9	1	-
Mareos	8	-	-
Insomnio	8	-	-
Metabolismo			
Anorexia	23	3	-
Deshidratación	7	4	1
Ojos			
Irritación ocular	15	-	-
Muesculoesquelético			
Mialgia	9	-	-
Cardíaco			
Edema	9	1	-
Sangre			
Neutropenia	26	2	2
Trombocitopenia	24	3	1
Anemia	72	3	1
Linfopenia	94	44	15
Hepatobiliar			
Hiperbilirrubinemia	22	9	2

- No observado

NA= No aplica


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

CAPECIT[®]



Eventos adversos clínicamente relevantes en <5% de los pacientes:

Los eventos adversos clínicamente relevantes reportados en <5% de los pacientes tratados con Capecitabina ya sea en monoterapia o en combinación con docetaxel que fueron considerados al menos remotamente relacionados al tratamiento se detallan a continuación, la frecuencia de los eventos de grado 3 ó 4 entre paréntesis.

Monoterapia (cáncer colorrectal metastático, como adyuvante en cáncer colorrectal, cáncer de mama metastático):

- Gastrointestinal: 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: Trastorno de las uñas (0,1%), aumento de la sudoración (0,1%), reacción de fotosensibilidad (0,1%), ulceración dérmica, prurito, dermatitis por radiación (0,2%)
- General: Dolor de pecho (0,2%), síndrome gripal, sofocos, dolor (0,1%), ronquera, irritabilidad, dificultad para caminar, sed, masa torácica, colapso, fibrosis (0,1%), hemorragia, edema, sedación
- Neurológico: Insomnio, ataxia (0,5%), temblor, disfasia, encefalopatía (0,1%), coordinación anormal, disartria, pérdida de conciencia (0,2%), pérdida de equilibrio
- Metabolismo: Aumento de peso, caquexia (0,4%), hipertrigliceridemia (0,1%), hipocalcemia, hipomagnesemia
- Ojo: Conjuntivitis
- Respiratorio: Tos (0,1%), epistaxis (0,1%), asma (0,2%), hemoptisis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (0,1%), disnea
- Cardíaco: Taquicardia (0,1%), bradicardia, fibrilación atrial, extrasístoles ventriculares, extrasístoles, miocarditis (0,1%), derrame pericárdico
- Infecciones: Laringitis (1,0%), bronquitis (0,2%), neumonía (0,2%), bronconeumonía (0,2%), queratoconjuntivitis, sepsis (0,3%), infecciones fúngicas (incluyendo candidiasis) (0,2%)
- Musculoesquelético: Mialgia, dolor óseo (0,1%), artritis (0,1%), debilidad muscular
- Sangre y linfa: Leucopenia (0,2%), trastorno de coagulación (0,1%), depresión de médula ósea (0,1%), trombocitopenia púrpura idiopática (1,0%), pancitopenia (0,1%)
- Vascular: Hipotensión (0,2%), hipertensión (0,1%), linfoedema (0,1%), embolia pulmonar (0,2%), accidente cerebrovascular (0,1%)



Laboratorios
RICHMOND


CAPECIT[®]



- Psiquiátrico: Depresión, confusión (0,1%)
- Renal: Insuficiencia renal (0,6%)
- Oído: Vértigo
- Hepatobiliar: Fibrosis hepática (0,1%), hepatitis (0,1%), hepatitis colestásica (0,1%), pruebas de función hepática anormales
- Sistema inmune: Hipersensibilidad a la droga (0,1%)
- Poscomercialización: Insuficiencia hepática, estenosis del conducto lacrimal, insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación incluyendo resultados fatales, lupus eritematoso cutáneo, trastornos córneos incluyendo queratitis, leucoencefalopatía tóxica, reacciones cutáneas severas como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, síndrome palmo-plantar severo que puede llevar a una eventual pérdida de huellas dactilares.

Capecitabina en combinación con docetaxel (cáncer de mama metastático):

- Gastrointestinal: Íleo (0,4%), enterocolitis necrotizante (0,4%), úlcera esofágica (0,4%), diarrea hemorrágica (0,8%)
- Neurológico: Ataxia (0,4%), síncope (1,2%), pérdida del sentido del gusto (0,8%), polineuropatía (0,4%), migraña (0,4%)
- Cardíaco: Taquicardia supraventricular (0,4%)
- Infección: Sepsis neutropénica (2,4%), sepsis (0,4%), bronconeumonía (0,4%)
- Sangre y linfa: Agranulocitosis (0,4%), protrombina disminuida (0,4%)
- Vascular: Hipotensión (1,2%), flebitis venosa y tromboflebitis ((0,4%), hipotensión postural (0,8%)
- Renal: Insuficiencia renal (0,4%)
- Hepatobiliar: Ictericia (0,4%), pruebas de función hepáticas anormales (0,4%), insuficiencia hepática (0,4%), coma hepático (0,4%), hepatotoxicidad (0,4%)
- Sistema inmune: Hipersensibilidad (1,2%)


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

41


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

SOBREDOSIFICACION

Las manifestaciones de sobredosis aguda pueden incluir náusea, vómitos, diarrea, irritación y hemorragia gastrointestinales, y depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir las intervenciones médicas de soporte habituales destinadas a corregir las manifestaciones clínicas. Aunque no se ha reportado el uso de diálisis como tratamiento para la sobredosis con capecitabina, la diálisis puede ser de utilidad para reducir las concentraciones circulantes de 5'-DFUR, un metabolito del compuesto original de bajo peso molecular.

PRESENTACION

Capecit[®] 150 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos y 250, 500 y 1000, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Capecit[®] 500 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos y 250, 500 y 1000, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACION

Conservar en un ambiente seco, a temperatura desde 15°C hasta 30 °C.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N° 50.787**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**



Laboratorios
RICHMOND

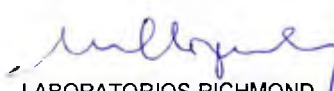
CAPECIT®



Elaborado en:
Laboratorios Eczane Pharma S.A.
Laboratorios Varifarma S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Eczane Pharma S.A.

Fecha de última revisión:/...../.....


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

43


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: prospectos 2422-18-8 Certif 50787.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.



Laboratorios
RICHMOND



CAPECIT[®]

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CAPECIT[®]
CAPECITABINA 150 mg y 500 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

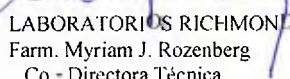
FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto por 150 mg contiene:

Capecitabina	150 mg
Celulosa microcristalina	19,1 mg
Lactosa anhidra	9,5 mg
Estearato de magnesio	1,9 mg
Croscarmelosa	3,8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,7 mg
Methocel E 5 PR	4,7 mg
Polietilenglicol 6000	1,95 mg
Dióxido de titanio	2,11 mg
Talco	0,7 mg
Kollidon VA-64	0,54 mg

Cada comprimido recubierto por 500 mg contiene:

Capecitabina	500 mg
Almidón de maíz	42,7 mg
Celulosa microcristalina PH 200	33,5 mg
Crospovidona	33,5 mg
Povidona K30	13,4 mg
Dióxido de silicio coloidal	13,4 mg
Talco	26,8 mg
Alcohol etílico	112 mg
Estearato de magnesio	6,7 mg
Hipromelosa 2910/5 E	6,48 mg
Polietilenglicol 8000	1,77 mg
Talco	7,86 mg
Dióxido de titanio	0,33 mg
Metilparabeno	0,08 mg
Lactosa micronizada	3,18 mg
Óxido de hierro rojo E172	0,3 mg
Agua purificada	21,2 mg


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781

1


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

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

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermera.
- Si experimenta efectos secundarios, hable con su médico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

1. ¿QUÉ ES LO MÁS IMPORTANTE DE DEBO SABER ACERCA DE CAPECIT[®]?

Capecit[®] puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

- Capecit[®] puede interactuar con medicamentos anticoagulantes, como warfarina. El uso de Capecit[®] con estos medicamentos que cambian lo rápido que coagula su sangre, y puede causar sangrado que lleva a la muerte. Esto puede suceder a los pocos días de que comience a tomar Capecit[®], o más tarde en el tratamiento, y posiblemente incluso 1 mes después de haber dejado de tomar Capecit[®]. Su riesgo puede ser mayor cuando tiene cáncer, y si tiene más de 60 años de edad.
- Antes de tomar Capecit[®], comunique a su médico si está tomando warfarina o algún otro medicamento anticoagulante.
- Si toma warfarina o algún otro medicamento anticoagulante que sea como warfarina durante su tratamiento con Capecit[®], su médico deberá realizarle estudios de sangre a menudo, para evaluar qué tan rápido coagula su sangre durante y luego de su tratamiento con Capecit[®]. Su médico puede cambiar la dosis de su anticoagulante según necesidad.

2. ¿QUÉ ES CAPECIT[®]?

Capecit[®] es un medicamento de venta bajo receta archivada usado para tratar pacientes con:

- Cáncer de colon que se propaga a los nódulos linfáticos en el área cercana al colon (estadio C de Dukes), luego de haber tenido cirugía.
- Cáncer de colon o recto (colorrectal) que se ha propagado a otras partes del cuerpo (metastático).
- Cáncer de mama que se ha propagado a otras partes del cuerpo (metastático) junto con otro medicamento llamado docetaxel luego del tratamiento con algunos otros medicamentos anticáncer que no hubieran funcionado.
- Cáncer de mama que se ha propagado a otras partes del cuerpo y que no ha mejorado luego del tratamiento con paclitaxel y algunos otros medicamentos anticáncer, o quienes no pueden recibir más el tratamiento con otros medicamentos anticáncer.

Se desconoce si Capecit[®] es seguro y efectivo en niños.

3. ¿QUIÉNES NO DEBERÍAN TOMAR CAPECIT[®]?

No tome Capecit[®] si:

- Tiene problemas renales severos
- Es alérgico a Capecitabina, 5-fluoruracilo, o algún ingrediente en Capecit[®].

Consulte a su médico antes de tomar Capecit[®] si no está seguro si tiene alguna de las condiciones previamente listadas.



Laboratorios
RICHMOND



CAPECIT[®]

4. ¿QUÉ DEBO COMUNICAR A MI MÉDICO ANTES DE TOMAR CAPECIT[®]?

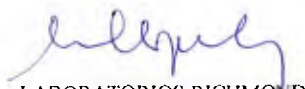
Antes de tomar Capecit[®], comuníquese a su médico si Ud.:


- Tiene problemas cardíacos
- Tiene problemas renales o hepáticos
- No tiene la enzima DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa)
- Tiene otras condiciones médicas
- Se encuentra embarazada o planea quedar embarazada. Capecit[®] puede dañar a su bebé. No debería quedar embarazada durante su tratamiento con Capecit[®]. Consulte a su médico sobre opciones anticonceptivas que sean apropiadas para Ud. durante su tratamiento con Capecit[®].
- Está dando el pecho o planea hacerlo. Se desconoce si Capecit[®] pasa a la leche materna. No dé el pecho durante su tratamiento con Capecit[®].

Comuníquese a su médico acerca de los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos herbales.

Capecit[®] puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos, y los otros medicamentos afectan la forma en que funciona Capecit[®].

Conozca los medicamentos que toma, Conserve una lista de ellos para mostrársela a su médico cuando le prescriban un nuevo medicamento.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
ApoDERADA

5. ¿CÓMO DEBO TOMAR CAPECIT[®]?

- Tome Capecit[®] exactamente como lo ha indicado su médico
- Su médico le indicará cuanto Capecit[®] tomar y cuando tomarlo
- Tome Capecit[®] dos veces al día, 1 vez por la mañana y 1 vez por la noche
- Tome Capecit[®] dentro de los 30 minutos posteriores a terminar una comida. Tome los comprimidos recubiertos de Capecit[®] enteros con agua. No triture ni corte los comprimidos recubiertos de Capecit[®].
- Consulte a su médico o farmacéutico como deshacerse correctamente de los comprimidos recubiertos que no hubiera usado de Capecit[®].
- Si Ud. tiene efectos adversos con Capecit[®], de ser necesario su médico decidirá:
 - Cambiar su dosis de Capecit[®]
 - Tratarlo con Capecit[®] con dosis menos frecuentes
 - Indicarle que discontinue su tratamiento con Capecit[®] si tiene ciertos efectos adversos y son severos
- Si toma demasiado Capecit[®], llame a su médico o acuda a la guardia médica más cercana

6. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE CAPECIT[®]?

Capecit[®] puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

- **Diarrea.** La diarrea es común con Capecit[®] y puede ser severa. Deberá discontinuar la toma de Capecit[®] y llamar a su médico inmediatamente si el número de deposiciones que tiene al día aumenta por 4 ó más veces que las usuales para Ud. Consulte a su médico acerca de los medicamentos que puede tomar para tratar la diarrea. Si tiene diarrea sanguinolienta severa con dolor abdominal severo y fiebre, llame a su médico o acuda inmediatamente a la guardia médica más cercana.

CAPECIT®

- **Problemas cardíacos.** Capecit® puede causarle problemas cardíacos, incluyendo: ataque cardíaco y flujo sanguíneo al corazón disminuido, dolor de pecho, latidos irregulares, cambios en la actividad eléctrica del corazón vistos en el electrocardiograma (ECG), problemas con su músculo cardíaco, insuficiencia cardíaca, y muerte súbita. Deje de tomar Capecit® y llame a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas:
 - Dolor de pecho
 - Falta de aliento
 - Sentirse débil
 - Latidos cardíacos irregulares o latidos intermitentes
 - Aumento de peso repentino
 - Inflamación de tobillos o piernas
- **Cansancio inexplicable**
- **Pérdida de demasiado líquido corporal (deshidratación) e insuficiencia renal.** La deshidratación puede ocurrir con Capecit® y puede causar una insuficiencia renal repentina que puede ser fatal. Ud. está en mayor riesgo si tenía problemas renales antes de comenzar a tomar Capecit® y también toma otros medicamentos que pueden causar problemas renales.

Las náuseas y vómitos son comunes con el uso de Capecit®. Si pierde su apetito, se siente debilitado, tiene náuseas, vómitos o diarrea, podría deshidratarse rápidamente.

Deje de tomar Capecit® y llame a su médico inmediatamente si:

- Vomita 2 ó más veces en el día
- Solamente puede comer poco y espaciado, o nada debido a las náuseas
- Tiene diarrea

- **Reacciones cutáneas y bucales serias**

- Capecit[®] puede causar reacciones cutáneas serias que pueden llevar a la muerte. Comuníquese a su médico de inmediato si desarrolla erupción en la piel, ampollas o descamación de su piel. Su médico podrá indicarle que deje de tomar Capecit[®] si tiene una reacción cutánea severa. No tome Capecit[®] nuevamente si esto ocurre.
- Capecit[®] también puede causar "síndrome palmo-plantar". El síndrome palmo-plantar es común con Capecit[®] y puede causar entumecimiento y cambios en la sensación en sus manos y pies, o causar enrojecimiento, dolor, inflamación de sus manos y pies. Deberá dejar de tomar Capecit[®] y llamar a su médico inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas y no le es posible realizar sus actividades habituales. El síndrome palmo-plantar puede llevar a la pérdida de huellas dactilares, lo que podría afectar su identificación.
- Ud. podrá presentar llagas en su boca o lengua cuando toma Capecit[®]. Deje de tomar Capecit[®] y llame a su médico si tiene en su boca o lengua dolor, enrojecimiento, inflamación o úlceras, o si tiene problemas para comer. Avise a su médico inmediatamente si algún efecto adverso le molesta o no se va.

- **Niveles de bilirrubina aumentados en su sangre y problemas hepáticos.** Es común con el uso de Capecit[®] que sus niveles plasmáticos de bilirrubina aumenten. Su médico lo evaluará por estos efectos adversos durante el tratamiento con Capecit[®].

- **Niveles disminuidos en recuentos de glóbulos blancos, plaquetas y glóbulos rojos.** Su médico le realizará pruebas de sangre durante su tratamiento con Capecit[®] para revisar sus recuentos de células sanguíneas.

Si su recuento de glóbulos blancos es muy bajo, tiene un mayor riesgo de infección. Llame a su médico inmediatamente si desarrolla fiebre de 38°C o más o tiene otros signos y síntomas de infección.

Las personas de 80 años de edad o mayores tienen mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos serios o severos con el uso de Capecit[®].

Los efectos adversos más comunes de Capecit® incluyen:

- Diarrea
- Síndrome palmo-plantar
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor en la zona estomacal (abdomen)
- Cansancio
- Debilidad
- Niveles aumentados de productos de ruptura de glóbulos rojos (bilirrubina) en su sangre

Estos no son todos los posibles eventos adversos de Capecit®. Para más información consulte a su médico.

Los medicamentos a veces son indicados para condiciones que no son mencionadas en los prospectos de información al paciente. No utilice Capecit® para una condición para la que no le hubiera sido prescrito. No dé Capecit® a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que Ud. Podría dañarlos.

7. PRESENTACIÓN

Capecit® 150 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos y 250, 500 y 1000, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

Capecit® 500 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos y 250, 500 y 1000, siendo las tres últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

8. CONSERVACIÓN

Conservar en un ambiente seco, a temperatura desde 15°C hasta 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*"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"*

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN.**

CERTIFICADO Nº 50.787


Elaborado en:
Laboratorios Eczane Pharma S.A.
Laboratorios Varifarma S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.
Laboratorios Argenpack S.A.
Laboratorios Vicrofer S.R.L.
Laboratorios Eczane Pharma S.A.


**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires**

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Fecha de revisión última.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co - Directora Técnica
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: inf pacientes 2422-18-8 Certif 50787

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.