



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-45510536-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-45510536-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CAPEBINA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg – 500 mg; aprobado por Certificado N° 50.943.

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

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

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

denominada CAPEBINA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg – 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-64503664-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-64503473-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.943, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

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

EX-2023-45510536-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.06.27 17:49:38 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.06.27 17:49:42 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Capecibina® 150  
Capecibina® 500  
Capecitabina 150 y 500 mg  
Comprimidos Recubiertos**

Vía oral

**Venta bajo receta archivada**

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene:**

Capecitabina	150,0	mg
Celulosa microcristalina 101	46,875	mg
Povidona K30	6,750	mg
Croscarmelosa	13,500	mg
Dióxido de Silicio coloidal	2,250	mg
Talco	3,3750	mg
Estearato de Magnesio	2,250	mg
Opadry blanco HP1185F28751	6,720	mg
Amarillo FD&C N°6 L.A.	0,030	mg

**Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:**

Capecitabina	500,00	mg
Celulosa microcristalina 101	156,25	mg
Povidona K30	22,500	mg
Croscarmelosa	45,000	mg
Dióxido de Silicio coloidal	7,500	mg
Talco	11,250	mg
Estearato de Magnesio	7,500	mg
Opadry blanco HP1185F28751	22,400	mg
Amarillo FD&C N°6 L.A.	0,100	mg

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Antineoplásico.

**CÓDIGO ATC**

L01BC06

**ADVERTENCIA**

La Capecitabina puede interactuar con los “diluyentes de la sangre” (anticoagulantes como Warfarina fenprocoumon) y causar sangrado grave, raramente fatal. En algunos casos, este sangrado ha ocurrido hasta un mes después de la suspensión del tratamiento con Capecitabina así como durante el tratamiento. Si usted está tomando un anticoagulante, debe controlar

**estrictamente sus valores de laboratorio (RIN, Tiempo de protrombina). Contacte a su médico inmediatamente ante cualquier signo o sospecha (como heces negras) de sangrado.**

## **INDICACIONES**

### **Cáncer Colorrectal**

Capebina® está indicada como agente único para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon C de Dukes, que hayan tenido una resección completa del tumor primario, cuando se prefiera el tratamiento con una fluoropirimidina sola.

Capecitabina, no fue inferior a 5-fluorouracilo y leucovorina (5-FU/LV) en relación a la sobrevida libre de enfermedad (SLE). Pese a que ni la Capecitabina o la terapia de combinación prolongan la sobrevida general, la quimioterapia de combinación ha demostrado mejorar la sobrevida libre de la enfermedad, en comparación con 5-FU/LV. De todas maneras, los profesionales médicos deberán considerar estos resultados cuando prescriban Capebina® como único agente en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon C de Dukes.

Capebina® está indicada como tratamiento de primera línea de los pacientes con carcinoma colorrectal metastático, cuando se prefiere el tratamiento con una fluoropirimidina sola. No se ha demostrado un beneficio de la sobrevida sobre 5-FU/LV con la monoterapia de Capecitabina. La quimioterapia de combinación ha demostrado tener un beneficio de sobrevida en comparación con 5-FU/LV sola.

### **Cáncer de mama**

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

La monoterapia con Capebina® también está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático resistente a Paclitaxel y a algún régimen de quimioterapia con antraciclinas o resistente a Paclitaxel y, para aquellos en los que otro tratamiento con antraciclinas no está indicado, (por ejemplo, pacientes que hayan recibido dosis acumulativas o equivalentes de 400,0 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicina).

La resistencia se define como una enfermedad progresiva mientras el paciente se encuentra en tratamiento, con o sin una respuesta inicial, o como una recaída dentro de los 6 meses de haber finalizado el tratamiento con un régimen adyuvante que contenga antraciclinas.

### **Cáncer gástrico**

Capebina® está indicada en asociación con Cisplatino, en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.

## **ACCION FARMACOLÓGICA**

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

### **Mecanismo de acción**

Tanto las células tumorales como las células normales metabolizan al 5-FU a 5-fluoro-2-deoxiuridina monofosfato (FdUMP) y 5-fluorouridina trifosfato (FUTP). Ambos metabolitos por dos mecanismos de acción distintos causan lesión celular.

En primer lugar, el FdUMP y el folato cofactor, N-metilentetrahidrofolato, obligan a la Timidilato Sintasa (TS) a formar un complejo ternario con uniones covalentes. Esta unión provoca la imposibilidad de formación de Timidilato a partir de uracilo. Siendo el Timidilato el precursor de la Timidina trifosfato, esencial para la síntesis de ADN. Esta deficiencia puede inhibir la división celular.

En segundo lugar, equivocadamente la enzima transcripcional nuclear puede incorporar FUTP en lugar de Uridin Trifosfato (UTP) sobre la síntesis de ARN. Generando un error metabólico, interfiriendo así con el procesamiento de ARN y la síntesis de proteínas.

### **Farmacocinética**

#### **Absorción**

La Capecitabina es absorbida rápidamente en el tracto gastrointestinal. En el hígado, es hidrolizada al compuesto 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) mayoritariamente. En la mayoría de los tejidos, incluyendo en los tumores se encuentra una enzima denominada Citidina deaminasa, encargada de convertir al 5'-DFCR a 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR).

#### **Tumor colorrectal y tejidos adyacentes sanos**

En pacientes que padecen cáncer colorrectal y que se les administra por vía oral Capecitabina 7 días antes de la intervención quirúrgica, la relación media de la concentración de 5-FU en el tumor colorrectal y tejidos adyacentes sanos fue de 2,9 (fluctuando entre 0,9 y 8,0).

#### **Farmacocinética humana**

Según bibliografía disponible, sobre 200 pacientes con cáncer se evaluó la farmacocinética de la Capecitabina y la de sus metabolitos. La dosis varió entre 500,0 y 3,500 gr/m<sup>2</sup>/día. Sobre esta muestra, la farmacocinética de la Capecitabina y sus metabolitos fue proporcional a la dosis de 5'-DFCR y no varió con el transcurso del tiempo. Sin embargo, los aumentos en las AUC de 5'-DFUR y 5-FU fueron más que proporcionales al aumento de la dosis y el AUC de 5-FU fue un 34 % mayor el día 14 que el día 1. La vida media de eliminación de la Capecitabina y el 5-FU fue aproximadamente de 1 hora y 45 minutos. La variabilidad entre los pacientes en la concentración máxima y ABC de la 5-FU fue mayormente de 85,0%

La Capecitabina alcanza en 1,5 horas (T<sub>máx</sub>) un nivel pico en sangre, con niveles pico de 5-FU alcanzados luego de las 2 horas. Los alimentos provocan la reducción de la velocidad de ambas y el aumento de la absorción de Capecitabina con una baja en el promedio de la C<sub>máx</sub> y la AUC de 60,0 % y 35,0 % respectivamente. La C<sub>máx</sub> y la AUC, se redujo a causa de la ingesta de alimentos en un 43,0% y 21,0% respectivamente. La comida retrasa el tiempo máximo de la Capecitabina y de 5-FU por 1,5 horas.

La unión de la Capecitabina y sus metabolitos a las proteínas plasmáticas es no mayor al 60,0% y no depende de la concentración. Se une principalmente a la albúmina humana (aproximadamente en un 35,0%). La Capecitabina es metabolizada enzimáticamente a 5-FU. La enzima Dihidropirimidina deshidrogenasa encargada de hidrogenar a 5-FU,

(producto del metabolismo de la Capecitabina) a 5-fluoro-5,6-dihidro-fluorouracilo (FUH<sub>2</sub>) un metabolito mucho menos tóxico que los anteriores. La dihidropirimidinas escinde el anillo de la pirimidina para producir ácido 5-fluoro-ureido-propiónico (FUPA). Existe una enzima la β-ureido-propionasa encargada de romper al FUPA y generar como producto α-fluoro-β-alanina (FBAL) el cual es eliminado por la orina. Mas del 70,0% de la dosis administrada de Capecitabina es detectada en orina como metabolitos, y aproximadamente la mitad de estos encontrados es FBAL.

### **Casos de insuficiencia hepática**

Se evaluó la Capecitabina en 13 pacientes con una leve a moderada disfunción hepática, consecuente de una metástasis hepática definida por una medida de compuestos incluyendo a la bilirrubina, AST/ALT y fosfatasa alcalina.

Al administrar 1,255 gr/m<sup>2</sup> de Capecitabina se encontró un aumento del 60,0% en la AUC y la C<sub>máx</sub>, en aquellos pacientes con insuficiencia hepática respecto a aquellos pacientes con función hepática normal. El AUC y la C<sub>máx</sub> de 5-FU no fueron afectadas. Se debe tener precaución al administrar Capecitabina a pacientes que presentan disfunción hepática de leve a moderada a causa de metástasis hepática. En aquellos casos donde la disfunción hepática es severa no es conocido el efecto de la Capecitabina.

### **Insuficiencia renal**

No hay estudios formales de la farmacocinética en pacientes con daño renal.

## **DOSIS Y ADMINISTRACION**

La dosis recomendada de Capebina® es de 1,250 gr/m<sup>2</sup> administrados oralmente dos veces por día, durante 2 semanas luego de un período de descanso de 1 semana, administrada como ciclos de 3 semanas, (por la mañana y la tarde equivalente a una dosis diaria total de 2,500 gr/ m<sup>2</sup>).

Los comprimidos Capebina® deberán ingerirse con agua dentro de los 30 minutos luego de una comida. La vía de administración es oral. Los comprimidos no se deben triturar ni dividir (ver las “Reacciones adversas específicas asociadas por triturar o dividir comprimidos” en la sección de "REACCIONES ADVERSAS”).

Esta dosis deberá modificarse en relación a las toxicidades que presente el paciente y también puede sufrir cambios relativos a los distintos esquemas de combinación con otras drogas, para lo cual se recomienda consultar la bibliografía correspondiente.

El tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon Dukes C se recomienda por un total de 6 meses, por ejemplo: 1,250 gr/m<sup>2</sup> de Capebina® en dos dosis diarias orales durante dos semanas luego de un periodo de descanso de una semana, administrada como ciclos de tres semanas por un total de ocho ciclos, es decir 24 semanas.

### **Ajuste de la dosis inicial en pacientes especiales**

#### **Daño hepático**

En pacientes con disfunción hepática leve a moderada ocasionada por metástasis hepática no es necesario ajustar la dosis inicial, de cualquier manera, los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática severa.

#### **Daño renal**

No se poseen datos suficientes relacionados con pacientes con daño renal como para proveer recomendaciones de ajuste.

#### **Pacientes geriátricos**

No se dispone de datos suficientes como para proveer recomendaciones de ajuste.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a Capecitabina, al 5-fluorouracilo, o a cualquiera de los constituyentes del producto.
- Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

### **ADVERTENCIAS**

#### **Diarrea**

La Capecitabina puede inducir diarrea, a veces severa. Aquellos pacientes que padecen de diarrea severa deben ser cuidadosamente monitoreados y se les debe administrar fluidos y sustitución de electrolitos si se produce deshidratación. Se ha reportado enterocolitis necrótica.

#### **Pacientes geriátricos (toxicidad gastrointestinal)**

Pacientes gerontes pueden experimentar un grave incidente gastrointestinal de grado 3 o 4 como efecto adverso. De 14 pacientes de 80 años aproximadamente y tratados con Capecitabina, 3 (21,4 %), 3 (21,4 %) y 1 (7,1 %) pacientes experimentaron diarrea de grado 3 o 4 reversible, náuseas y vómitos, respectivamente.

#### **Embarazo**

Efectos Teratogénicos.

**Categoría D.** Este medicamento puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La Capecitabina a dosis de 198,0 mg/kg/día durante la organogénesis causa malformaciones teratogénicas y muerte embrionaria en ratones. No se han llevado a cabo estudios adecuados en embarazadas que usen este medicamento. Si la droga es usada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente debe saber acerca del potencial daño para el feto. Las mujeres con potencial de fertilidad deben ser aconsejadas de evitar el embarazo durante el tratamiento con Capecitabina.

Es necesario el uso de un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Capecitabina. Según bibliografía publicada, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de

la última dosis de Capecitabina.

## **PRECAUCIONES**

### **General**

Los pacientes que reciben terapia con este medicamento deben ser monitoreados por un profesional médico experimentado en el uso de agentes quimioterápicos. La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no es necesaria la discontinuación, aunque puede ser necesaria una reducción de la dosis.

### **Síndrome mano/pie**

Caracterizado por: disestesia/parestesia, temblores, palidez, eritema, descamación y dolor severo.

El grado 2 de este síndrome se define como un eritema sumamente doloroso. Los pacientes que experimenten grado 2 del síndrome mano/pie (eritema doloroso e hinchazón en manos y/o pies de manera tal que afecte las actividades diarias del paciente) o mayor, deben interrumpir inmediatamente la administración de Capecitabina.

### **Cardíaco**

Hubo cardiotoxicidad asociada con terapias de Pirimidinas fluoradas, incluyendo infarto del miocardio, angina, arritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estos efectos adversos son más comunes en pacientes con historia de enfermedad arterio coronaria.

### **Insuficiencia hepática**

Pacientes con disfunción hepática leve a moderada debida a metástasis hepática deben ser cuidadosamente monitoreados cuando se les administra este medicamento.

### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) se ve aumentada la incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 con respecto a la población normal.

### **Hematológicas**

En 570 pacientes con cáncer metastásico de pecho o cáncer colorrectal quienes recibieron dosis de 2,5100 gr/m<sup>2</sup> administrados diariamente durante 2 semanas seguido de una semana de descanso, 4,0%, 2,0% y 3,0% de los pacientes tuvieron neutropenia grado 3 o 4, trombocitopenia y disminuciones en la hemoglobina respectivamente.

### **Diarrea**

Los pacientes que experimenten grado 2 de diarrea (un aumento de 4 a 6 deposiciones diarias o deposiciones nocturnas) o mayor, deben interrumpir la administración de Capecitabina inmediatamente. Se recomiendan los tratamientos antidiarreicos estándar.

### **Náuseas**

Los pacientes que experimenten grado 2 de náuseas o mayor, deben interrumpir la administración de Capecitabina inmediatamente. Se recomienda comenzar con el tratamiento sintomático.

### **Vómitos**

Pacientes que experimenten grado 2 de vómitos (2 a 5 episodios en un período de 24 horas) o mayor, deben interrumpir inmediatamente la administración de Capecitabina. Se recomienda comenzar con el tratamiento sintomático.

### **Estomatitis**

Los pacientes que experimenten grado 2 de estomatitis (eritema doloroso, edema o úlceras en la boca o lengua) o mayor, deben discontinuar la administración de



Capecitabina inmediatamente. Se recomienda comenzar con un tratamiento sintomático.

### **Fiebre y neutropenia**

Los pacientes que desarrollen alta fiebre u otra evidencia de infección potencial deben consultar inmediatamente a su médico.

### **Leucovorina**

La concentración de 5-fluorouracilo es incrementada y su toxicidad puede ser aumentada por la Leucovorina. Muertes ocasionadas por enterocolitis severa, diarrea y deshidratación han sido reportadas en pacientes mayores que recibían semanalmente Leucovorina y Fluorouracilo.

### **Embarazo**

Ver la sección de “Advertencias”.

### **Lactancia**

Se desconoce si la Capecitabina se excreta en la leche materna. Debido a que varias drogas se excretan en la leche materna y teniendo en cuenta el potencial de serios efectos adversos en los infantes bajo etapa de lactancia, se recomienda discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Capecitabina y hasta 2 semanas después de la dosis final.

### **Uso pediátrico**

No se han establecido la seguridad y eficacia de Capecitabina en personas menores de 18 años de edad.

### **Uso geriátrico**

No se han realizado estudios a fin de examinar los efectos de la edad en la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Los pacientes de 50 años pueden experimentar una mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales grado 3 o 4.

Los mayores pueden ser farmacodinámicamente más sensibles a los efectos tóxicos de 5-FU. Los médicos deben prestar particular atención en el monitoreo de los efectos adversos de Capecitabina.

### **Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)**

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de un incremento de la dosis. Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como 5-Fluorouracilo, Capecitabina y Tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor.

#### ***Deficiencia completa de DPD***

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con deficiencia completa de DPD no deben recibir tratamiento con Capebina® ya que tienen un mayor riesgo de reacciones potencialmente mortales o mortales.

#### ***Deficiencia parcial de DPD***

Se estima que, en lo que es la población caucásica, la deficiencia parcial de DPD afecta a entre un 3 y 9%. Se observa un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal en pacientes que presentan una deficiencia parcial de DPD. Por

lo que se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La eficacia del tratamiento puede llegar a verse afectada por la disminución de la dosis inicial. Es posible, en ausencia de toxicidad grave, aumentar las dosis posteriores, pero siempre bajo una estrecha monitorización.

#### ***Test de deficiencia de DPD***

A pesar de las dudas sobre las metodologías óptimas para la realización de pruebas antes del tratamiento, se recomienda realizar pruebas fenotípicas y/o genotípicas antes del inicio del tratamiento con Capebina®. Ello debe realizarse teniendo en cuenta las guías clínicas aplicables.

#### ***Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD***

A fin de identificar pacientes con deficiencia de DPD, es útil la realización de pruebas para detectar las mutaciones raras del gen DPYD de manera previa al tratamiento.

Las cuatro variantes DPYD c.1905+1G>A (también conocida como DPYD\*2<sup>a</sup>A), c.1679T>G (DPYD\*13), c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3, pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Existen otras variantes raras que también pueden estar asociadas con un riesgo incrementado de toxicidad grave o potencialmente mortal.

Se puede producir una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de la DPD producto de determinadas mutaciones homocigotas y mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (como por ejemplo combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) que son conocidas por ello.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del DPYD (incluyendo las variantes c.1905+1G>A, c. 1679T>G, c.2846A>T y c. 1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo heterocigoto c.1905+1G>A en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de alrededor del 1%, 1,1% para las variantes c.2846A>T, 2,6-6,3% para c.1236G>A/HapB3, y del 0,07% al 0,1% para c.1679T>G.

En poblaciones distintas a la caucásica, son limitados los datos existentes respecto la frecuencia de las cuatro variantes de DPYD. En este momento, las cuatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran virtualmente ausentes en poblaciones de origen africano (-americano) o asiático.

#### ***Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD***

Uracilo (U) es el sustrato endógeno de la DPD. Se recomienda la medición previa al tratamiento de sus niveles plasmáticos para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD. Se ha asociado a un riesgo incrementado de toxicidad a las concentraciones elevadas de uracilo previas al tratamiento.

Si bien existen dudas respecto a los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, se debería considerar como indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidina, a un nivel de uracilo en sangre > 16 ng/ml y < 150 ng/ml. Se debería considerar como indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal a un nivel de uracilo en sangre > 150 ng/ml.

### **Interacción con otras drogas**

#### **Anticoagulantes**

Según bibliografía disponible, en pacientes tratados con Capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina (tales como warfarina o

fenprocumon), se ha observado una alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con Capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Capecitabina. En cuatro pacientes con cáncer la administración crónica de Capecitabina (1,250 gr/m<sup>2</sup> dos veces al día) con una dosis única de Warfarina de 20,0 mg elevó el promedio de la AUC de la S-warfarina en un 57,0% y disminuyó su clearance en un 37,0%. El AUC del RIN luego de corregir la línea de base en estos cuatro pacientes se elevó 2,8 veces y el valor promedio máximo observado del RIN se incrementó en un 91,0%. Los resultados publicados indican que la Capecitabina inhibe la isoenzima 2C9, mas no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4, debido a que el metabolismo de R-warfarina no se afectó.

Debe monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en los parámetros de coagulación (TP o INR) a aquellos pacientes que tomen, de manera concomitante con Capecitabina, anticoagulantes derivados de cumarina. La dosis del anticoagulante deberá ser ajustada según corresponda.

#### **Drogas metabolizadas por el Citocromo P 450**

Estudios enzimáticos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que la Capecitabina y el 5'-DFUR no tuvieron efectos inhibitorios sobre sustratos del Citocromo P450 por la principal isoenzima semejante como 1A2, 2A6, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1, sugiriendo una leve probabilidad de interacción con drogas metabolizadas por el Citocromo P450.

#### **Sustratos del citocromo P-450 2C9**

Si bien más allá de la Warfarina, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre Capecitabina y otros sustratos del CYP2C9 (como la fenitoína), se debe tener especial cuidado cuando se coadministra Capecitabina de manera concomitante con este tipo de medicamentos.

#### **Antiácidos**

Según bibliografía disponible, cuando es administrado Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio inmediatamente después de la Capecitabina (1,250 gr/m<sup>2</sup>, a 12 pacientes con cáncer), AUC y C<sub>máx</sub> fueron incrementadas en un 16,0% y 35,0% respectivamente, por la Capecitabina y un 18,0% y 22,0%, respectivamente, por el 5'-DFUR. No fueron observados efectos sobre otros tres metabolitos principales (5'-DFUR, 5-FU, FBAL) de Capecitabina.

#### **Brivudina**

Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropirimidinas (como, por ejemplo, Capecitabina, 5-Fluorouracilo y Tegafur), que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina y es potencialmente fatal. Dicha interacción está originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por labrivudina. Es por ello, que no debe administrarse brivudina junto Capecitabina® y debe permitirse un periodo de separación de al menos 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con Capecitabina®. Por otro lado, 24 horas después de la última dosis de Capecitabina® puede iniciarse el tratamiento con brivudina.

#### **Fenitoína**

Durante el uso concomitante de Capecitabina con fenitoína, en casos aislados se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que ha ocasionado síntomas de intoxicación por fenitoína. Por lo que, a aquellos pacientes que tomen fenitoína concomitantemente con Capecitabina, se los debe monitorizar de manera regular para detectar cualquier posible aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

### **Ácido folínico/ácido fólico**

Un estudio publicado de combinación de Capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. No obstante, el ácido folínico puede aumentar la toxicidad de Capecitabina ya que este tiene un efecto que sobre su farmacodinamia. Empleando un régimen intermitente, la dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina en monoterapia es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> por día, mientras que es de sólo 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral). Cuando se pasa de 5- FU/LV a un régimen de Capecitabina puede llegar observarse un aumento relevante de la toxicidad. Lo mismo puede ocurrir con los suplementos de ácido fólico consumidos para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

### **Alopurinol**

Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina dado que se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia del 5-FU.

### **Interferón alfa**

Según bibliografía disponible, la DMT de Capecitabina fue de 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día al combinarse con interferón alfa-2a (3 MUI/m<sup>2</sup> por día), mientras que cuando se empleó Capecitabina sola, la DMT fue de 3.000 mg/m<sup>2</sup> por día.

### **Radioterapia**

Según bibliografía disponible, usando el régimen intermitente de Capecitabina en monoterapia, la DMT de Capecitabina es de 3.000 mg/m<sup>2</sup>, mientras que pasa a ser de 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o de que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

### **Oxaliplatino**

Según bibliografía disponible, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a Capecitabina o sus metabolitos, platino libre o platino total, cuando se administró Capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab.

### **Bevacizumab**

Según bibliografía disponible, en presencia de oxaliplatino, bevacizumab no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos.

### **Interacción con alimentos**

Según información publicada, se les dio instrucción a los pacientes en todos los ensayos clínicos, de tomar Capecitabina dentro de los 30 minutos posteriores a una comida.

Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar Capecitabina con alimentos. El índice de absorción de Capecitabina es disminuido por la administración con alimentos.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y daño a la fertilidad**

No se han realizado estudios a largo plazo a fin de evaluar el potencial carcinogénico de la Capecitabina.

La Capecitabina no fue mutagénica *in vitro* en bacterias o células mamarias, La Capecitabina fue clastogénica *in vitro* en linfocitos sanguíneos humanos, pero no fue clastogénica *in vivo* en médula ósea de ratón. El Fluorouracilo causa anomalías

cromosómicas en los micronúcleos de ratones en pruebas realizadas *in vivo*. La Capecitabina demostró disminuir la fertilidad.

## REACCIONES ADVERSAS

Según bibliografía disponible, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron:

- Alteraciones gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y estomatitis
- Síndrome mano-pie: eritrodisestesia palmo-plantar
- Fatiga
- Astenia
- Anorexia
- Cardiotoxicidad
- Aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida
- Trombosis/embolismo.

A continuación, se encuentran tabuladas las reacciones adversas que, según bibliografía publicada, son consideradas como posibles, probables o remotamente relacionadas con la administración de Capecitabina en monoterapia y en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

Las reacciones adversas se encuentran clasificadas según su frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Y se encuentran enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes</b> <i>Todos los grados</i>	<b>Frecuentes</b> <i>Todos los grados</i>	<b>Poco Frecuentes</b> <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	<b>Raras/Muy raras</b> <i>(Experiencia postcomercialización)</i>
<i>Infecciones e Infestaciones</i>	-	Infección por herpes, Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe,	-

			Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales	
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>	-	-	Lipoma	-
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	-	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopeni a, Trombocitopeni a, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR)/ Tiempo prolongado de protrombina	-
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	-	Hipersensibilida d	Angioedema (rara)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceride mia,	-
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido	-
<i>Trastornos del</i>	-	Cefalea,	Afasia,	Leucoencefalopat

<i>sistema nervioso</i>		Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica	ía tóxica (muy rara)
<i>Trastornos oculares</i>		Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara)
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	-	Vértigo, Dolor de oídos	-
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	-	Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica/infarto, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara), Bradicardia (rara), vasoespasmó (rara)
<i>Trastornos vasculares</i>	-	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	-	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo	-
<i>Trastornos gastrointestinal</i>	Diarrea, Vómitos,	Hemorragia gastrointestinal,	Obstrucción intestinal,	-



<i>es</i>	Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal	Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca	Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Esofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome eritrodisestesia palmo plantar*	Rash, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Rash macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal	Ampollas, Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hipersensibilización a la radiación	Lupus eritematoso cutáneo (rara), Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	-	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la	-



			creatinina sanguínea	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	-	-	Hemorragia vaginal	-
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga, Astenia	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Síntomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal	-

\* Basado en la experiencia poscomercialización, el síndrome eritrodismestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares.

**Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en combinación, que difieren de las observadas con Capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con Capecitabina en monoterapia**

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i></b>	<b>Frecuentes <i>Todos los grados</i></b>	<b>Raras/Muy raras <i>(Experiencia postcomercialización)</i></b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, **Infección, Herpes oral	-
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	**Neutropenia, **Leucopenia, **Anemia, **Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, **Neutropenia febril	-
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	Hipersensibilidad	-
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia	-
<i>Trastornos</i>	-	Alteraciones del	-

<i>psiquiátricos</i>		sueño, Ansiedad	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Parestesia y disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia	-
<i>Trastornos oculares</i>	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa	-
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	Zumbido en los oídos, Hipoacusia	-
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	Fibrilación atrial, Isquemia cardiaca/infarto	-
<i>Trastornos vasculares</i>	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, **Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía	-
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, Gastritis, Distensión abdominal, Enfermedad del reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Disfagia, Hemorragia rectal, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Disestesia oral, Parestesia oral, Hipoestesia oral, Molestia abdominal	-
<i>Trastornos</i>	-	Alteración de la	-

<i>hepatobiliares</i>		función hepática	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia, Alteración ungueal	Hiperhidrosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Hematuria, Proteinuria, Disminución del aclaramiento renal de creatinina, Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Pirexia, Debilidad, <b>**</b> Letargia, Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, <b>**</b> Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la perfusión, Dolor en el lugar de la inyección	-
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	-	Contusión	-

**\*\***Para el cálculo de la frecuencia de cada RAM se tuvo en cuenta todos los grados. Para los términos marcados con “**\*\***” el cálculo de la frecuencia se basó en las reacciones adversas medicamentosas de grado 3-4. Las reacciones adversas medicamentosas se han añadido en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación.

**Reacciones adversas específicas asociadas por triturar o dividir comprimidos:**

Los comprimidos no se deben triturar ni dividir. Según la bibliografía disponible, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en casos de exposición a comprimidos de Capecitabina triturados o divididos: irritación ocular, inflamación ocular, rash cutáneo, cefalea, parestesia, diarrea, náusea, irritación gástrica y vómitos.

### **Eventos descritos durante la post-comercialización**

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

### **SOBREDOSIS**

Aun no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

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

### **CONSERVACIÓN**

En su envase original, entre 15°C hasta 30°C.

### **PRESENTACIÓN**

**Capebina® 150 (Capecitabina):** 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 y 200 comprimidos, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.

**Capebina® 500 (Capecitabina):** 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 y 200 comprimidos, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.

**MANTENER ESTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado n° 50.943**

**Laboratorio LKM S.A.**  
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez  
Elaborado alternativamente en: Lynch 3461/63, CABA; Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires.

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**Fecha de la última revisión:** abril de 2023.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-45510536- LKM - Prospecto - Certificado N50.943

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.06.06 09:46:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.06.06 09:47:00 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Caebina® 150**  
**Caebina® 500**  
**Capecitabina 150 mg y 500 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**  
**Vía oral**

### **Venta bajo receta archivada**

**Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).**

**Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.**

**Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.**

**Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.**

### **COMPOSICIÓN:**

#### **Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene:**

Capecitabina 150 mg.

**Excipientes:** Celulosa microcristalina 101; Povidona K30; Croscarmelosa; Dióxido de silicio coloidal; Talco; Estearato de magnesio; Opadry blanco HP11 85F28751; Amarillo FD&C N° 6 L.A.

#### **Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:**

Capecitabina 500 mg;

**Excipientes:** Celulosa microcristalina 101; Povidona K30; Croscarmelosa; Dióxido de silicio coloidal; Talco; Estearato de magnesio; Opadry blanco HP11 85F28751; Amarillo FD&C N° 6 L.A.

### **1) ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE ESTE PRODUCTO?**

**La Capecitabina puede interactuar con los “diluyentes de la sangre” (anticoagulantes como Warfarina fenprocoumon) y causar sangrado grave, raramente fatal. En algunos casos, este sangrado ha ocurrido hasta un mes después de la suspensión del tratamiento con Capecitabina así como durante el tratamiento. Si usted está tomando un anticoagulante, debe controlar**

**estrictamente sus valores de laboratorio (RIN, Tiempo de protrombina). Contacte a su médico inmediatamente ante cualquier signo o sospecha (como heces negras) de sangrado.**

## **2) ¿QUÉ ES Y PARA QUE SE UTILIZA ESTE PRODUCTO?**

Capebina® es un antineoplásico utilizado para el tratamiento del cáncer colorrectal, cáncer de mama y cáncer gástrico sólo o en combinación con otras drogas.

## **3) ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR CAPEBINA® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

### **¿Quiénes no deben tomar Capebina®?**

- Pacientes que tienen una conocida hipersensibilidad al 5-fluorouracilo, o a cualquiera de los constituyentes del producto. Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento. También si anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como fluorouracilo).
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia),
- Pacientes con enfermedades graves de hígado o problemas de riñón,
- Pacientes que están está siendo tratados o han sido tratados en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).
- No debe administrarse a pacientes con déficit completo de la hormona dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

### **¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Capebina®?**

#### ***Antes de tomar Capebina® dígame a su médico:***

- Si usted sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Si usted tiene un familiar que tiene deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Si usted padece enfermedades de hígado o riñón
- Si usted padece o ha padecido problemas de corazón, por ejemplo, un latido irregular del corazón o dolores en el pecho y espalda provocados por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre al corazón.
- Si usted padece enfermedades del cerebro, por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro, o daño en los nervios (neuropatía).
- Si usted tiene desequilibrio del calcio (ver en los análisis de sangre).
- Si usted padece diabetes.
- Si usted debido a las náuseas y vómitos no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo.
- Si usted tiene diarrea.
- Si usted está deshidratado o llega a deshidratarse.



- Si usted tiene desequilibrio de iones en sangre (desequilibrio de electrolitos, ver en análisis).
- Si usted tiene antecedentes de problemas en los ojos, ya que necesitará un seguimiento extra de sus ojos.
- Si usted tiene una reacción grave en la piel.
- Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- Si usted tiene otro problema de salud.
- Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
- Si usted está amamantando.

### ***Deficiencia de DPD***

La deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que esté en tratamiento con determinados medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma Capebina®, tiene un mayor riesgo efectos adversos graves.

Se recomienda que, antes de iniciar el tratamiento, se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD. No debe tomar Capebina® si no cuenta con actividad de la enzima. Su médico puede llegar a prescribirle una dosis menor si usted tiene una actividad disminuida de la enzima (también conocida como deficiencia parcial). Podrían producirse efectos adversos graves o potencialmente mortales a pesar de que los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos.

### **¿Puedo tomar Capebina® con otros medicamentos?**

***Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:***

- Medicamentos bajo receta.
- Medicamentos de venta libre.
- Suplementos a base de hierbas.

### ***No tome brivudina junto con Capebina®***

No debe tomar brivudina (un medicamento antiviral para el tratamiento de herpes zóster o varicela) al mismo tiempo que recibe tratamiento con Capecitabina. Esto comprende también cualquier periodo de descanso en que no esté tomando ningún comprimido de Capebina®.

En caso de haber tomado brivudina, debe dejar pasar por lo menos 4 semanas luego de finalizar brivudina antes de empezar a tomar Capebina®.

***También debe ser muy cuidadoso en caso de estar consumiendo alguno de los siguientes medicamentos:***

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

### **Embarazo y lactancia**

No debe tomar Capebina® si se encuentra embarazada o cree que puede estar embarazada. Tampoco debe amamantar al bebé si está tomando Capebina® y hasta 2

semanas después de la última dosis. Si usted está embarazada, tiene intenciones de quedar embarazada o cree que podría estar embarazada o si se encuentra en periodo de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis.

Los pacientes hombre con cuya pareja femenina podría quedar embarazada, deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Capebina® y hasta 3 meses después de la última dosis.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Es posible que el uso Capebina® pueda afectar sus capacidades para conducir vehículos o utilizar máquinas ya que usted puede llegar a sentirse mareado, con náuseas o cansado.

#### **4) ¿CÓMO DEBO TOMAR CAPEBINA®?**

La vía de administración de este producto es oral.

Tome Capebina® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Los comprimidos recubiertos Capebina® deberán ingerirse con agua dentro de los 30 minutos luego de una comida. Los comprimidos no se deben triturar ni dividir.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con Capebina®.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Capebina® sin consultar primero con su médico.

#### **¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?**

Aun no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

*Si toma más de la dosis recetada de Capebina®, consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:*

**o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**

**o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**o Optativamente otros centros de intoxicaciones.**

#### **¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?**

Si deja de tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Si no se acuerda hasta que llega el momento en que debe tomar la siguiente dosis, saltee la dosis omitida y vuelva a su programa de dosificación habitual. No duplique la dosis de Capebina®. Siempre consulte a su médico.

#### **5) ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER CAPEBINA®?**

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

**Deje de tomar Capebina® inmediatamente y póngase en contacto con su médico si aparecen algunos de estos síntomas:**

- Diarrea: si tiene un incremento de 4 o más deposiciones con respecto a sus deposiciones normales de cada día o tiene diarrea nocturna.
- Vómitos: si, en un período de 24 horas, vomita más de una vez.
- Náuseas: si pierde el apetito y la cantidad de alimento que toma cada día es mucho menor de lo habitual.
- Estomatitis: si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta.
- Reacción cutánea en las manos y pies: si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo en manos y/o pies.
- Fiebre: si tiene una temperatura igual o superior a 38°C.
- Infección: si tiene signos de infección causada por bacterias o virus u otros organismos.
- Dolor en el pecho: si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.
- Síndrome de Steven-Johnson: si tiene erupciones rojas o moradas dolorosas que se propagan y ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (por ejemplo, boca y labios), en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (por ejemplo, bronquitis) y/o fiebre.
- Angioedema: si nota alguno de los siguientes síntomas busque atención médica de inmediato ya que es posible que necesite tratamiento médico urgente: hinchazón principalmente de la cara, los labios, la lengua o la garganta que dificulta tragar o respirar, picor y erupciones. Podría ser un signo de angioedema.

De detectarse a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 o 3 días después de interrumpir el tratamiento. Sin embargo, en caso de que continúen, póngase de inmediato en contacto con su médico. Es posible que su médico le indique reiniciar el tratamiento con una dosis disminuida.

Es posible que usted tenga una deficiencia de DPD si presenta: estomatitis grave (irritación en la boca y/o garganta), inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia (aumento del riesgo de infecciones), o neurotoxicidad durante el primer ciclo de tratamiento.

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

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

- Dolor abdominal
- Sarpullido, piel seca o con picor
- Cansancio
- Pérdida de apetito (anorexia)

Los efectos adversos mencionados pueden ser graves; siempre contacte inmediatamente a su médico cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje reducir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con Capebina®. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que el efecto adverso continúe o llegue a ser grave.

**Otros efectos adversos son:**

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

- Disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (mirar en los análisis).
- Deshidratación, pérdida de peso.
- Falta de sueño (insomnio), depresión.
- Dolor de cabeza, somnolencia, mareo, sensación rara en la piel (sensación de hormigueo o entumecimiento), alteraciones del gusto.
- Irritación ocular, aumento de lágrimas, enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis).
- Inflamación de las venas (tromboflebitis).
- Dificultad para respirar, hemorragias nasales, tos, moqueo nasal.
- Herpes labial o infecciones por otros herpes.
- Infecciones pulmonares o de las vías respiratorias (por ejemplo, neumonía o bronquitis).
- Hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, indigestión, gases (aumento de flatulencias), sequedad de boca.
- Sarpullidos en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón (prurito), cambio de color de la piel, pérdida de la piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas.
- Dolor en las articulaciones, o en las extremidades, pecho o espalda.
- Fiebre, hinchazón de las extremidades, sensación de malestar.
- Problemas con la función del hígado (visto en los análisis de sangre) y aumento de bilirrubina en sangre (excretada por el hígado).

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

- Infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel, infección en la nariz y garganta, infecciones por hongos (incluyendo los de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales.
- Inflamación de la piel (lipomas).
- Disminución de las células sanguíneas incluido las plaquetas, dilución de la sangre (visto en los análisis).
- Alergias.
- Diabetes, disminución de potasio en sangre, malnutrición, incremento de triglicéridos en sangre.
- Estado de confusión, ataques de pánico, depresión, disminución de la libido.
- Dificultad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastorno del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y problemas con la sensación.
- Visión borrosa o doble.
- Vértigos, dolor de oídos.
- Latidos irregulares del corazón y palpitaciones (arritmias), dolor de pecho y ataque al corazón (infarto).

- Formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, tensión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías, manchas moradas en la piel.
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, disnea de esfuerzo.
- Obstrucción intestinal, acumulación de líquido en el abdomen, inflamación del intestino delgado o grueso, del estómago o del esófago, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, acidez (reflujo de los alimentos desde el estómago), sangre en las heces.
- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos).
- Úlcera cutánea y ampollas, reacción de la piel con la luz del sol, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara.
- Hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor de huesos, debilidad o rigidez muscular.
- Acumulación de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de la micción durante la noche, incontinencia, sangre en la orina, aumento de creatinina en sangre (signo de disfunción renal).
- Sangrado inhabitual de la vagina.
- Hinchazón (edema), escalofríos y rigidez.

***Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas), son:***

- Estrechamiento u obstrucción del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal).
- Fallo hepático.
- Inflamación que conduce a la disfunción u obstrucción en la secreción de bilis (hepatitis colestásica).
- Cambios específicos en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT).
- Ciertos tipos de arritmias (incluyendo fibrilación ventricular, *torsade de pointes* y bradicardia).
- Inflamación de los ojos que causa dolor ocular y posibles problemas de visión.
- Inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas debido a una enfermedad del sistema inmunológico.
- Hinchazón principalmente de la cara, los labios, la lengua o la garganta, picor y erupciones (angioedema).

***Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas), son:***

- Reacciones graves en la piel tales como erupciones en la piel, úlceras y ampollas que puedan implicar úlceras en la boca, nariz, genitales, manos, pies y ojos (ojos rojos e hinchados).

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

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

- Disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre
- Dolor neuropático
- Pitido o zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición
- Inflamación de las venas

- Hipo, cambio en la voz
- Dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor en la mandíbula
- Sudoración, sudores nocturnos
- Espasmos musculares
- Dificultad para orinar, sangre o proteínas en la orina
- Moretones o reacciones en el lugar de la inyección (causadas por los medicamentos administrados en inyección al mismo tiempo)

### **Eventos descritos durante la postcomercialización**

El tratamiento de dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte. Es por esto, que es posible que su médico le indique realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de esta enzima antes de comenzar el tratamiento.

**Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.**

### **6) ¿CÓMO DEBO CONSERVAR CAPEBINA®?**

En su envase original, entre 15°C hasta 30°C  
Ud. puede consumir Capebina® hasta el último día del mes indicado en el envase. No consuma Capebina® luego de la fecha de vencimiento.

### **7) LEYENDAS FINALES**

Este folleto resume la información más importante de Capebina®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**NO USE ESTE MEDICAMENTO SI LA ETIQUETA O EL ENVASE ESTÁ DAÑADO.**

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

### **Presentaciones:**

**Capebina® 150 (Capecitabina 150mg):** 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 y 200 comprimidos, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.

**Capebina® 500 (Capecitabina 500mg):** 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 y 200 comprimidos, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 50.943**

**Laboratorio LKM S.A.**  
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez  
Elaborado alternativamente en: Lynch 3461/63, CABA; Laprida 43, Avellaneda, Pcia.  
de Buenos Aires.

**Fecha de la última revisión:** abril de 2023.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-45510536- LKM -inf pacientes - Certificado N50.943

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.06.06 09:46:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.06.06 09:46:49 -03:00