



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-122467865-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-122467865-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CAPECTAN / CAPECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CAPECITABINA 500 mg; aprobada por Certificado N° 55.013.

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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CAPECTAN / CAPECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CAPECITABINA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-07992976-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.013, 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 prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-122467865-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.03.03 09:28:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

CAPECTAN

CAPECITABINA 500 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

CAPECITABINA 500 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 35 mg, Povidona 25 mg, Opadry II HP 20,1 mg, Estearato de magnesio 13 mg, Óxido de hierro rojo 6,3 mcg, Óxido de hierro amarillo 5 mcg, Celulosa microcristalina c.s.p. 690,1 mg

Acción terapéutica

Citostático – antimetabolito. Código ATC: L01BC06

Indicaciones

CAPECTAN está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).

CAPECTAN está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

CAPECTAN está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

CAPECTAN en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

CAPECTAN está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

Acción farmacológica

CAPECITABINA es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrada por

vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). CAPECITABINA se activa a través de varios pasos enzimáticos (*véase farmacocinética*). La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, CAPECITABINA mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*upregulation*) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

CAPECITABINA activa en diversas líneas celulares tumorales tal como lo demuestran los estudios clínicos de fase III en terapia adyuvante con CAPECITABINA en cáncer de colon, como monoterapia en cáncer colorrectal metastásico, en terapia combinada con docetaxel en cáncer de mama localmente avanzado o tetastásico, CAPECITABINA como monoterapia después del fracaso con taxanos, quimioterapia que contenga antraciclina o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclina no está indicado.

Farmacocinética

La farmacocinética de CAPECITABINA se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m²/día. Los parámetros de CAPECITABINA, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El ABC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de CAPECITABINA disminuye la exposición sistémica a 5-FU en forma mayor que la proporción de dosis, debido a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción: Tras la administración oral, la CAPECITABINA atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente en forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la CAPECITABINA, pero sólo modifica mínimamente el valor del ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito

subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx} en µg/ml) para CAPECITABINA, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 y 5,46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T_{máx} en horas) fue 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 y 3,34. Los valores del ABC₀₋₈ en µg.h/ml fueron 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

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

Metabolismo: Al comienzo, la CAPECITABINA es metabolizada por al carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Las enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales, pero también se encuentran en los tejidos sanos, normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de CAPECITABINA a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de CAPECITABINA a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n= 8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n= 8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente, el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂), el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL), la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de CAPECITABINA (*véanse Contraindicaciones, Advertencias y*

Precauciones).

Eliminación: La vida media de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de CAPECITABINA, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 y 3,23 respectivamente. Los metabolitos de la CAPECITABINA se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de CAPECITABINA se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia en combinación: Los estudios de Fase I para evaluar el efecto de CAPECITABINA sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostraron que CAPECITABINA no afecta la farmacocinética de estos fármacos ($C_{máx}$ y ABC) ni que éstos alteran la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales: Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población después del tratamiento con CAPECITABINA de 505 pacientes con cáncer colorrectal con dosis de 1.250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, los niveles de ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de CAPECITABINA y la exposición a 5-FU puede aumentarse si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal: Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer con insuficiencia renal de leve a grave, no hay evidencia de que exista un efecto del clearance de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el clearance de creatinina influye sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando el clearance de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% de aumento en el ABC cuando el clearance de creatinina se reduce el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Pacientes de edad avanzada

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos en la población, que incluyeron pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) y 234 pacientes (46%) con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó sobre la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El ABC del FBAL aumentó con la edad (20% de incremento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Esta intensificación se debe probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos

Después de la administración oral de 825 mg/m² de CAPECITABINA dos veces por día durante 14 días, los pacientes japoneses (n = 18) tuvieron una C_{máx} inferior, alrededor de un 36%, y un ABC un 24% menor de CAPECITABINA que los pacientes caucásicos (n = 22). Los japoneses tuvieron también una C_{máx} un 25% inferior y un ABC un 34% menor de FBAL que los caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron variaciones significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU)

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de CAPECITABINA a macacos de Java y a ratones se asoció con efectos tóxicos sobre el sistema gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, característicos de las fluoropirimidinas, que fueron reversibles.

Se ha observado con CAPECITABINA toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La CAPECITABINA no causó toxicidad hepática sobre el sistema nervioso central. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (por ejemplo, prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java después de la aplicación intravenosa (100 mg/kg), pero no así después de la administración oral repetida (1.379 mg/m²/día).

Un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no evidenció carcinogenicidad con CAPECITABINA.

Durante los estudios de fertilidad estándares, se registró una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con CAPECITABINA; sin embargo, este efecto revertió después de un descanso terapéutico. Además, durante un estudio de 13 semanas, aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores de los ratones macho; no obstante, estos efectos fueron reversibles después de un descanso terapéutico (véase

Precauciones y advertencias).

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se observó un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis. Con altas dosis se informaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.

La CAPECITABINA no fue mutagénica *in vitro* para bacterias (test de Ames) o células de mamífero (ensayo de mutación génica V79/HPRT de hámster chino). No obstante, como ocurre con otros análogos de los nucleósidos (por ejemplo: 5-FU), la CAPECITABINA mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (*in vitro*) y una tendencia positiva en los tests de micronúcleo de médula ósea murina (*in vivo*).

Posología y formas de administración

CAPECTAN solamente debe ser prescripto por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable.

El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de CAPECTAN de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se analiza en Tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología recomendada

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de CAPECTAN cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m² administrados dos veces por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguido de un período de descanso de siete días.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación (excepto con irinotecán), la dosis inicial recomendada

de CAPECTAN es 800 – 1.000 mg/m² administrados dos veces por día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días, ó 625 mg/m² dos veces por día cuando se administra en forma continuada.

En la asociación con irinotecán, la dosis inicial recomendada de CAPECTAN es 800 mg/m² administrados dos veces por día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días y 200 mg/m² de irinotecán en el día 1 de cada una de las tres semanas del ciclo. La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de CAPECTAN.

Para aquellos pacientes que reciban CAPECTAN en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con el Prospecto Información para Profesionales del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos tratados con CAPECTAN en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el Prospecto Información para Profesionales de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se aconseja tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de CAPECITABINA en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m² dos veces por día durante 14 días, seguido por un período de descanso de 7 días, más docetaxel en dosis de 75 mg/m² en infusión intravenosa de 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la información de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la asociación CAPECITABINA más docetaxel.

Cálculo de la dosis de CAPECITABINA

Tabla 1. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de CAPECITABINA de 1.250 mg/m².

| | Nivel de dosis 1.250 mg/m ² (dos veces por día) | | | | |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| | Dosis completa 1.250 mg/m ² | Número de comprimidos por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche) | | Dosis reducida (75%) 950 mg/m ² | Dosis reducida (50%) 625 mg/m ² |
| Superficie corporal (m ²) | Dosis por administración (mg) | 150 mg | 500 mg | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg) |

| | | | | | |
|-----------|-------|---|---|-------|-------|
| ≤ 1,26 | 1.500 | - | 3 | 1.150 | 800 |
| 1,27-1,38 | 1.650 | 1 | 3 | 1.300 | 800 |
| 1,39-1,52 | 1.800 | 2 | 3 | 1.450 | 950 |
| 1,53-1,66 | 2.000 | - | 4 | 1.500 | 1.000 |
| 1,67-1,78 | 2.150 | 1 | 4 | 1.650 | 1.000 |
| 1,79-1,92 | 2.300 | 2 | 4 | 1.800 | 1.150 |
| 1,93-2,06 | 2.500 | - | 5 | 1.950 | 1.300 |
| 2,07-2,18 | 2.650 | 1 | 5 | 2.000 | 1.300 |
| ≥ 2,19 | 2.800 | 2 | 5 | 2.150 | 1.450 |

Tabla 2. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de CAPECITABINA de 1.000 mg/m².

| Superficie corporal (m ²) | Nivel de dosis 1.000 mg/m ² (dos veces por día) | | | | |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Dosis completa | Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche) | | Dosis reducida (75%) | Dosis reducida (50%) |
| | 1.000 mg/m ² | 150 mg | 500 mg | 750 mg/m ² | 500 mg/m ² |
| | Dosis por administración (mg) | | | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg) |
| ≤ 1,26 | 1.150 | 1 | 2 | 800 | 600 |
| 1,27-1,38 | 1.300 | 2 | 2 | 1.000 | 600 |
| 1,39-1,52 | 1.450 | 3 | 2 | 1.100 | 750 |
| 1,53-1,66 | 1.600 | 4 | 2 | 1.200 | 800 |
| 1,67-1,78 | 1.750 | 5 | 2 | 1.300 | 800 |
| 1,79-1,92 | 1.800 | 2 | 3 | 1.400 | 900 |
| 1,93-2,06 | 2.000 | - | 4 | 1.500 | 1.000 |
| 2,07-2,18 | 2.150 | 1 | 4 | 1.600 | 1.050 |
| ≥ 2,19 | 2.300 | 2 | 4 | 1.750 | 1.100 |

Ajustes posológicos durante el tratamiento

General

La toxicidad debida a la administración de CAPECTABINA se puede controlar mediante medicación sintomática y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ejemplo, alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con CAPECITABINA sobre la necesidad de interrumpirlo inmediatamente en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de CAPECITABINA no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas según el grado de toxicidad.

Tabla 3. Esquema de reducción de dosis de CAPECITABINA (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo).

| Grados de Toxicidad * | Cambios de dosis durante un ciclo de tratamiento | Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial) |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| • Grado 1 | Mantener el nivel de dosis | Mantener el nivel de dosis |
| • Grado 2 | | |
| - 1ª Aparición | Interrumpir hasta que remita a Grados 0-1 | 100% |
| - 2ª Aparición | | 75% |
| - 3ª Aparición | | 50% |
| - 4ª Aparición | Interrumpir el tratamiento en forma permanente | No corresponde |
| • Grado 3 | | |
| - 1ª Aparición | Interrumpir hasta que remita a Grados 0-1 | 75% |
| - 2ª Aparición | | 50% |
| - 3ª Aparición | Interrumpir el tratamiento en forma permanente | No corresponde |
| • Grado 4 | | |
| - 1ª Aparición | Interrumpir de forma permanente o Interrumpir hasta que remita a Grados 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar | 50% |
| - 2ª Aparición | Interrumpir en forma permanente | No corresponde |

* Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTG) (versión 1), o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del Instituto Nacional Estadounidense del Cáncer, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, véase Precauciones y advertencias.

Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ y/o recuento de trombocitos $< 100 \times 10^9/l$ no deberán ser tratados con CAPECTAN. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1,0 \times 10^9/l$ ó que el recuento de plaquetas desciende por debajo de $75 \times 10^9/l$, se debe interrumpir el tratamiento con CAPECTAN.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza CAPECTAN en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza CAPECTAN en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo con la Tabla 3 para CAPECITABINA y conforme con las instrucciones del Prospecto Información para Profesionales del/de los otro/s fármaco/s.

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasarlo, ya sea debido a CAPECTAN o a otro/s medicamento/s, entonces la administración de todo se postergará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de

todos los fármacos.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con CAPECTAN, se debe continuar el tratamiento con CAPECTAN y ajustar la dosis del otro medicamento de acuerdo con lo indicado en el Prospecto Información para Profesionales.

Si el tratamiento con el/los otro/s medicamento/s debe ser interrumpido en forma permanente, se podrá reanudarlo con CAPECTAN cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con CAPECTAN.

Esta advertencia se aplica para todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando CAPECTAN se emplea continuamente en combinación con otros medicamentos

Estas modificaciones de las dosis por toxicidad cuando se emplea CAPECTAN en forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo con lo indicado en la Tabla 3 para CAPECITABINA y según lo expresado en el Prospecto Información para Profesionales del/los otro/s fármaco/s.

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

CAPECITABINA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [*Cockcroft y Gault*]). La incidencia de las reacciones adversas de Grados 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m². En aquéllos con insuficiencia renal basal moderada, no es necesaria una disminución de la dosis inicial de 1.000 mg/m². En aquéllos con insuficiencia renal basal leve (clearance de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el

tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de Grados 2, 3 o 4 durante el mismo; en la Tabla 3 se especifica el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento, el clearance de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir la administración de CAPECTAN. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para la terapia combinada (*véase también Pacientes de edad avanzada*).

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

En monoterapia: durante el tratamiento con CAPECITABINA en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de Grados 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes \geq de 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

En combinación con otros medicamentos: cuando CAPECITABINA se utilizó en combinación con otros medicamentos, los pacientes de edad avanzada (\geq 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4, incluyendo aquéllas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con los más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes \geq 60 años.

En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 ó 4 y de reacciones adversas graves relacionadas ambas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para aquéllos de 60 años o mayores de esa edad se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de CAPECITABINA al 75% (950 mg/m² dos veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes \geq 60 años tratados con una dosis inicial reducida de CAPECITABINA en combinación con docetaxel, la dosis de CAPECITABINA podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m² dos veces por día.

Formas de administración

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

Contraindicaciones

Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
Hipersensibilidad conocida a CAPECITABINA, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes indicados en la composición del medicamento.

Durante el embarazo y la lactancia.

No debe administrarse a pacientes con déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.

En pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).

Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (*véase Interacciones*).

Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese fármaco.

Advertencia y precauciones

Los *efectos tóxicos que limitan la dosis* incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren interrupción permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Diarrea

CAPECITABINA puede inducir la aparición de diarrea, esta circunstancia se ha observado en el 50% de los pacientes. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles líquidos y reposición de electrolitos si llegan a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (por ejemplo, loperamida). La NCIC/CTC define la diarrea de Grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de Grado 3 como un incremento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de Grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (*véase Posología y formas de administración*).

Deshidratación

La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. La

deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando se administra CAPECTAN concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de Grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con CAPECTAN y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará la terapia hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas implicadas. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (*véase Posología y formas de administración*).

Síndrome mano-pie

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

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

El síndrome mano-pie de Grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de Grados 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de CAPECTAN hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a Grado 1. Después del síndrome mano-pie de Grado 3, las dosis posteriores de CAPECTAN deben disminuirse. Cuando CAPECTAN y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se advierte que su empleo podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con CAPECTAN existe cierta evidencia de que el dexpanthenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el

electrocardiograma (incluidos los casos muy raros de prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en quienes tenían antecedentes de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con CAPECITABINA se han descrito arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, *torsade de pointes* y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (*véase Reacciones adversas*).

Hipocalcemia e hipercalcemia

Se ha observado hipocalcemia e hipercalcemia durante el tratamiento con CAPECITABINA. Se debe tener precaución en pacientes con estos trastornos preexistentes (*véase Reacciones adversas*).

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, metástasis cerebrales o neuropatía (*véase Reacciones adversas*).

Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos

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

Anticoagulación con derivados de cumarina

En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el ABC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por CAPECITABINA del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con CAPECTAN y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (*véase Interacciones*).

Pacientes con insuficiencia hepática

En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de CAPECTAN en casos de disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de CAPECTAN si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $>3,0 \times \text{ULN}$ o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $>2,5 \times \text{ULN}$. El tratamiento con CAPECTAN en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta

$\leq 3,0 \times \text{ULN}$ o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5 \times \text{ULN}$. Para el tratamiento combinado de CAPECTAN más docetaxel, véase también *Posología y formas de administración*.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Brivudina

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con capecitabina, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de capecitabina. Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD)

Raramente, se ha asociado con el 5-FU una toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad del DPD (por ejemplo, estomatitis, diarrea, inflamación mucosa, neutropenia y neurotoxicidad).

Los pacientes con actividad DPD baja o ausente, una enzima implicada en la degradación de fluorouracilo, tienen un riesgo mayor de reacciones adversas graves, potencialmente mortales, o mortales causadas por fluorouracilo. Aunque la deficiencia de DPD no puede ser definida con precisión, los pacientes con determinadas mutaciones homocigóticas o ciertas mutaciones compuestas heterocigotas en el locus del gen DPYD que pueden provocar ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de DPD (determinada en ensayos de laboratorio), tienen el mayor riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal, y no deben ser tratados con CAPECITABINA. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia completa de actividad DPD.

Los pacientes con deficiencia parcial de DPD (como aquellos con mutaciones heterocigotas en el gen DPYD) y donde los beneficios de CAPECITABINA se consideran superiores a los riesgos (teniendo en cuenta la conveniencia de un régimen alternativo de quimioterapia sin fluoropirimidinas), deben ser tratados con extrema precaución y

monitorizar frecuentemente con ajustes de dosis acordes con la toxicidad. No se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis determinada en pacientes con actividad parcial de DPD medida por una prueba específica.

Aquéllos con deficiencia no probada de DPD y tratados con CAPECITABINA, pueden sufrir toxicidades potencialmente mortales, como una sobredosis aguda (*véase Sobredosificación*). En caso de una toxicidad aguda de Grados 2 – 4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente hasta que se resuelva la toxicidad. Una suspensión permanente se debe considerar basado en la evaluación clínica del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado.

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, 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.

Monitorización durante el tratamiento: no existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Complicaciones oftalmológicas

Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar complicaciones oftalmológicas, tales como queratitis y trastornos de la córnea, sobre todo si tienen antecedentes de alteraciones oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los problemas oculares cuando clínicamente se considere apropiado.

Reacciones cutáneas graves

CAPECITABINA puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (*véase Reacciones adversas*). CAPECTAN debe discontinuarse permanentemente en pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

CAPECTAN puede causar mareos, fatiga y náuseas. Estos efectos pueden tener una leve

o moderada influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con CAPECITABINA. Si la paciente queda embarazada durante la administración de CAPECTAN, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Durante el tratamiento se debe utilizar un método eficaz de anticoncepción.

Embarazo

No existen estudios sobre CAPECTAN en mujeres embarazadas; sin embargo, cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a estas pacientes. La administración de CAPECITABINA produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. CAPECTAN está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el impacto de CAPECITABINA en la fertilidad. En los estudios pivotaes de CAPECITABINA se incluyeron mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método confiable de control de la natalidad para evitar el embarazo durante el estudio y durante un período razonable después de finalizar éste.

En ensayos en animales se han observado efectos en la fertilidad.

Interacciones

Los estudios de interacciones sólo se han llevado a cabo en adultos.

Interacción con otros medicamentos

Sustratos del citocromo P450 2C9

Además de la warfarina, no hay interacciones entre medicamentos en los estudios formales que se han llevado a cabo entre CAPECITABINA y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra CAPECTAN y el sustrato 2C9 (por ejemplo, la fenitoína), (*véase también las interacciones con anticoagulantes y*

derivados de cumarina a continuación y en Precauciones y advertencias).

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 la cumarina, tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses después de iniciar la terapia con CAPECITABINA y, en unos pocos casos, dentro del primer mes luego de finalizarlo. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con CAPECITABINA aumentó el ABC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la CAPECITABINA inhibe la isoenzima 2C9, pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina simultáneamente con CAPECTAN deben monitorizarse en forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

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

Ácido folínico / Ácido fólico: Un estudio de combinación con CAPECITABINA y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de CAPECITABINA y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de CAPECITABINA y puede aumentar su toxicidad: la dosis máxima tolerada (DMT) de CAPECTAN en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² por día, mientras que es de sólo 2.000 mg/m² por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg, dos veces por día por vía oral). Puede ser significativo un incremento de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de CAPECITABINA. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

Sorivudina y análogos (brivudina): Se ha descrito una interacción medicamento-

medicamento clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, CAPECTAN no debe administrarse junto con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (*véase Contraindicaciones*). Debe existir al menos un período de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con CAPECTAN.

Antiácidos: Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de CAPECITABINA. Se observó un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de CAPECITABINA y de un metabolito (5'-DFCR); no se registró 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 de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con CAPECTAN.

Interferón alfa: Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de CAPECITABINA fue de 2.000 mg/m² por día, mientras que fue de 3.000 mg/m² por día cuando se empleó CAPECITABINA sola.

Radioterapia: La dosis máxima tolerada (DMT) de CAPECITABINA en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2.000 mg/m² por día, independientemente de que se siga un esquema continuo de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino: Cuando se administró CAPECITABINA en combinación con oxaliplatino o con éste y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a CAPECITABINA o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

Bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la CAPECITABINA o sus metabolitos.

Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les indicó a los pacientes tomar CAPECITABINA dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar

CAPECTAN con los mismos, ya que de esta manera disminuye el índice de absorción de CAPECITABINA.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de CAPECITABINA se basa en los datos de más de 3.000 pacientes tratados con CAPECITABINA en monoterapia o con CAPECITABINA en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de CAPECITABINA en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAMs) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por el Investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de CAPECITABINA se enumeran en la Tabla 4 para CAPECITABINA administrado en monoterapia y en la Tabla 5 para CAPECITABINA en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

CAPECITABINA en monoterapia

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con CAPECITABINA en monoterapia.

| | Frecuencias |
|--|-------------|
|--|-------------|

| Clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes Todos los Grados | Frecuentes Todos los Grados | Poco frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (Grados 3-4) o considerado de relevancia médica | Raras/ Muy raras Experiencia poscomercialización |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | | Infección por herpes Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio inferior | Sepsis Infección del tracto urinario Celulitis Amigdalitis Faringitis Candidiasis oral Gripe Gastroenteritis Infección fúngica Infección Absceso dental | |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluso quistes y pólipos) | | | Lipoma | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | Neutropenia Anemia | Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica Aumento del índice normalizado internacional (INR)/Tiempo prolongado de protrombina | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad | Angioedema (rara) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia | Deshidratación Disminución del peso | Diabetes Hipopotasemia Alteración del apetito Malnutrición Hipertrigliceridemia | |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio Depresión | Estado de confusión Ataque de pánico Humor deprimido Disminución de la libido | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea Letargia Vértigo Parestesia Disgeusia | Afasia Alteración de la memoria Ataxia Síncope Trastornos del equilibrio Trastornos sensoriales Neuropatía periférica | Leucoencefalopatía tóxica (muy rara) |
| Trastornos oculares | | Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Irritación ocular | Agudeza visual disminuida Diplopía | Estenosis del conducto lagrimal (rara) Alteración corneal (rara) Queratitis (rara) Queratitis puntiforme (rara) |
| Trastornos del oído y del laberinto | | | Vértigo Dolor de oídos | |
| Trastornos cardíacos | | | Angina inestable Angina de pecho Isquemia miocárdica Fibrilación atrial Arritmia Taquicardia Taquicardia sinusal Palpitaciones | Fibrilación ventricular (rara) Prolongación QT (rara) Torsade de pointes (rara) Bradicardia (rara) Vasospasmo (rara) |
| Trastornos vasculares | | Tromboflebitis | Trombosis venosa profunda Hipertensión Petequias Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico | |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Disnea Epistaxis Tos Rinorrea | Embolia pulmonar Neumotórax Hemoptisis Asma Disnea de esfuerzo | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea Vómitos Náuseas Estomatitis Dolor abdominal | Hemorragia gastrointestinal Estreñimiento Dolor abdominal superior Dispepsia Flatulencia Sequedad bucal | Obstrucción intestinal Ascitis Enteritis Gastritis Disfagia Dolor abdominal inferior Esofagitis Malestar abdominal Reflujo gastroesofágico Colitis Sangre en las heces | |
| Trastornos hepato biliares | | Hiperbilirrubinemia/ Alteraciones en las pruebas de la función hepática | Ictericia | Insuficiencia hepática (rara) Hepatitis colestásica (rara) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | Rash Alopecia Eritema Sequedad de la piel Prurito Hiperpigmentación cutánea Rash macular Descamación cutánea Dermatitis Trastornos de la pigmentación Trastornos ungueales | <i>Ampollas</i> <i>Úlceras cutáneas</i> Rash <i>Urticaria</i> <i>Reacción de fotosensibilidad</i> Eritema palmar <i>Hinchazón del rostro</i> <i>Púrpura</i> <i>Síndrome de hipersensibilización a la radiación</i> | Lupus eritematoso cutáneo (rara) Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara) (véase Precauciones y advertencias) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia | Hinchazón de las articulaciones Dolor óseo Dolor facial Rigidez musculoesquelética Debilidad muscular | |
| Trastornos renales y urinarios | | | Hidronefrosis Incontinencia urinaria Hematuria Nicturia Aumento de la creatinina sanguínea | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | Hemorragia vaginal | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Fatiga Astenia | Fiebre Edema periférico Malestar Dolor torácico | Edema Escalofríos Síntomatología gripal Rigidez Aumento de la temperatura corporal | |

CAPECITABINA en terapia de combinación

La Tabla 5 recoge aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de CAPECITABINA en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las reacciones adversas se han incorporado en el grupo de frecuencia apropiado (muy frecuentes, frecuentes, raras o muy raras) en función de la alta incidencia registrada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y **que difieren** de las observadas con CAPECITABINA en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con CAPECTAN en monoterapia (véase Tabla 4). Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de CAPECITABINA concuerdan con las

reacciones adversas informadas con CAPECITABINA en monoterapia o con CAPECITABINA en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en las publicaciones y/o en los Prospectos Información para Profesionales respectivos).

Algunas de las reacciones adversas se han observado frecuentemente con el medicamento de combinación (por ejemplo, neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino), o con bevacizumab (por ejemplo, hipertensión); sin embargo, no se debe excluir un agravamiento con la terapia de CAPECITABINA.

Tabla 5: 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.

| Clasificación por órganos y sistemas | Frecuencias | | |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| | Muy frecuentes <i>Todos los Grados</i> | Frecuentes <i>Todos los Grados</i> | Raras/ Muy raras <i>Experiencia poscomercialización</i> |
| Infecciones e infestaciones | | Herpes zóster Infección del tracto urinario Candidiasis oral Infección del tracto respiratorio superior Rinitis Gripe + Infección Herpes oral | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | + Neutropenia + Leucopenia + Anemia + Fiebre neutropénica Trombocitopenia | Depresión de médula ósea + Neutropenia febril | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Disminución del apetito | Hipopotasemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hipocalcemia Hiperglicemia | |
| Trastornos psiquiátricos Trastornos del sistema nervioso | Parestesia y disestesia Neuropatía periférica Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia Cefalea | Neurotoxicidad Temblor Neuralgia Reacción de hipersensibilidad Hipoestesia | |
| Trastornos oculares | Aumento de lagrimeo | Trastornos visuales Sequedad de ojos Dolor ocular Alteración visual Visión borrosa | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Zumbido en los oídos Hipoacusia | |
| Trastornos cardíacos | | Fibrilación atrial Isquemia cardíaca/infarto | |
| Trastornos psiquiátricos | | Trastornos del sueño Ansiedad | |

| | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | Parestesia y disestesia Neuropatía periférica Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia Cefalea | Neurotoxicidad Temblor Neuralgia Reacción de hipersensibilidad Hipoestesia | |
| Trastornos vasculares | Edema de las extremidades inferiores Hipertensión + Embolismo y trombosis | Rubor Hipotensión Crisis hipertensiva Sofocos Flebitis | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Dolor en la garganta Disestesia faríngea | Hipo Dolor faringolaríngeo Disfonia | |
| Trastornos gastrointestinales | Estreñimiento Dispepsia | Hemorragia del tracto superior gastrointestinal Ulceración bucal 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 | |
| Trastornos hepatobiliares | | Función hepática alterada | |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Alopecia Alteración ungueal | Hiperhidrosis Rash eritematoso Urticaria Sudores nocturnos | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Mialgia Artralgia Dolor en las extremidades | Dolor en la mandíbula Espasmos musculares Trismo Debilidad muscular | |
| Trastornos renales y urinarios | | Hematuria Proteinuria Disminución del clearance de creatinina renal | Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Fiebre Debilidad + Letargia Intolerancia a temperatura | Inflamación de las mucosas Dolor en las extremidades Dolor Escalofríos Dolor torácico Sintomatología gripal + Fiebre Reacciones relacionadas con la infusión Reacción en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la infusión Dolor en el lugar de la inyección | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | Contusión | |

+ Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción adversa se tuvo en cuenta todos los Grados. Para los términos marcados con "+" el cálculo de la frecuencia se basó en las reacciones adversas de Grados 3-4. Las reacciones adversas se han agregado en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación.

Experiencia post-comercialización:

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

- Muy raras: estenosis del conducto lagrimal.
- Muy raras: durante los ensayos clínicos y los tratamientos post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica.

El tratamiento con 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.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de CAPECTAN a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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 al 0800-333-1234.

Sobredosificación

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica" Tel.: (0221) 451-5555"

TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30° C.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Presentación

Envases con 120 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.013

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B 1619 IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Provincia de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-122467865 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.01.26 14:59:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.26 14:59:14 -03:00