



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

Disposición

Número: DI-2018-4691-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-002288-18-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002288-18-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CAPECITABINA GLENMARK / CAPECITABINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 500 mg; aprobada por Certificado N° 56.297.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLENMARK GENERICS S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CAPECITABINA GLENMARK / CAPECITABINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 500 mg; el

nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-14561828-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-14561967-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.297, 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 e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002288-18-6

Jfs

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.11 09:42:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledc
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30718117564
Date: 2018.05.11 09:42:44 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO



CAPECITABINA GLENMARK

CAPECITABINA 500 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS-VIA ORAL

Venta bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

CAPECITABINA GLENMARK 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Cada comprimido de CAPECITABINA GLENMARK contiene:

Capecitabina 500 mg

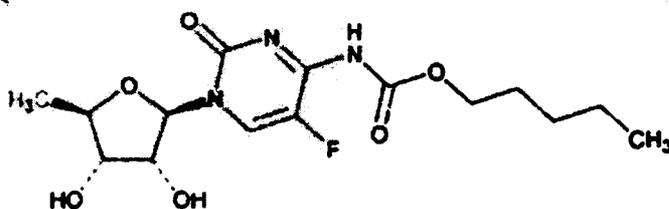
Excipientes: Lactosa Monohidrato, Almidón de maíz, Celulosa Microcristalina PH 101, Croscarmelosa sódica, Polivinilpirrolidona K 30, Anhidrido silícico coloidal, Estearato Magnesio, Opadry 11 HP85G28725, Colorante Óxido de Hierro Rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático

Clasificación ATC: L01BC06

Formula estructural y molecular:



C₁₅H₂₂FN₃O₆

IF-2018-14561826-2018-ADM#ANMAT
Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios

INDICACIONES



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

Capecitabina Glenmark está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

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

Capecitabina Glenmark está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático:

-Como monoterapia 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.

-En combinación con docetaxel después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido antraciclinas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Acción farmacológica

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no activa que, administrada por vía oral, actúa como un precursor de 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver **Farmacocinética**). La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en las células tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de tumores humanos, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel. lo cual puede estar relacionado con la estimulación 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 sobre el ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU a mayor velocidad.


ADRIANA BARIC
Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios

IF-2018-14561828-APN-DERM#ANMAT



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 de 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'-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 ABC en µg-h/mL fueron 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

Distribución: 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: en primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa 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 alta 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 dihidropirimidinasa (dihidropiridino-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 13-ureido-propionasa transforma el FUPA a a-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 (ver **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 en 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 estos 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/m^2 dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas, 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 e insuficiencia hepática leve a moderada causada por las 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 depuración de creatinina influye sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando la depuración de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% de aumento en el ABC cuando el depuración de creatinina se reduce el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Ancianos: sobre la base de los análisis farmacocinéticas en la población, que incluyeron pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) y 234 pacientes (46%) con edades iguales 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 al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n= 18) tuvieron una Cmáx inferior, alrededor de un 36%, y un ABC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásico (n= 22). Los pacientes japoneses tuvieron también una Cmáx un 25% inferior y un ABC un 34% menor de FBAL que los pacientes caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR y 5- FU).

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas, la administración oral diaria de capecitabina a monos cynomolgos y ratones produjo efectos tóxicos en el sistema gastrointestinal, linfóide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Con capecitabina se observó toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. Capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (ej. prolongación de los intervalos PR y QT) en monos cynomolgos tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no tras la administración oral repetida (1379 mg/m²/día).

POSOLOGÍA / DOSIFICACION

Capecitabina Glenmark solamente debe ser prescrita por un oncólogo 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 una toxicidad intolerable.

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de Capecitabina Glenmark cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m² administrados dos veces al día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m² durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días. La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento combinado

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación (excepto con Irinotecan), la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800-1000 mg/m² cuando se administra dos

veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada. En la combinación con irinotecán la dosis inicial

ADRIANA SARIC

Co Directora Técnica y Apoderada Legal
IF-2016-4561828-ABN-DEB-#ANMAT



recomendada es 800 mg/m^2 cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el Día 1 con 200 mg/m^2 de irinotecán durante cada una de las tres semanas del ciclo. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no tiene efecto alguno en la dosis inicial de capecitabina. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la pre-medicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo al prospecto de cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el prospecto de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m^2 dos veces al día durante 14 días seguidos de un periodo de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m^2 en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con el prospecto de docetaxel, la pre-medicación con un corticosteroide por vía oral, como dexametasona, debe iniciarse antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel.

Cálculo de dosis de Capecitabina Glenmark

Tabla 1. Cálculo de dosis estándar y reducida de acuerdo al área de superficie corporal para una dosis de inicio de capecitabina 1.250 mg/m^2

	Nivel de dosis 1.250 mg/m^2 (dos veces al día)				
	Dosis total 1.250 mg/m^2	Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (dadas a la mañana o a la noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m^2	Dosis reducida (50%) 625 mg/m^2
Área de 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

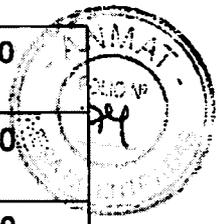


Tabla 2. Cálculo de dosis estándar y reducida de acuerdo al área de superficie corporal para una dosis de inicio de capecitabina 1.000 mg/m²

	Nivel de dosis 1.000 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis total 1.000 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (dadas a la mañana o a la noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
Área de superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 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

La toxicidad debida a la administración de Capecitabina Glenmark se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis

IF-2018-14561828-APN-DERM#ANMAT

ADRIANA SARIC

Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios

(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, ej. alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Capecitabina Glenmark no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas según el grado de toxicidad.

Tabla 3. Pauta de reducción de dosis de capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)

Grados de Toxicidad*	Cambios de dosis dentro de 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		
-1 aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
-2 aparición		75%
-3 aparición		50%
-4 aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No aplica
Grado 3		
-1 aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-2 aparición		50%
-3 aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No aplica
Grado 4		
-1 aparición	Interrumpir de forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
-2 aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No aplica

*Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clínica/ Trial/ Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US National Cancer Institute, versión 3.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia.

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 capecitabina. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1,0 \times 10^9/L$ o que el recuento de plaquetas

cae por debajo de $75 \times 10^9/L$, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

-Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos: las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo a la Tabla 1 para capecitabina y conforme a lo indicado en su prospecto para el(los) otro(s) medicamento(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a capecitabina o al(los) otro(s) medicamento(s), entonces la administración de todo el tratamiento se debe retrasar hasta que se cumplan los requisitos para reiniciar la administración de todos los medicamentos.

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

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

Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales.

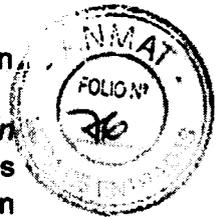
-Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos: las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar según lo indicado en la tabla 1 para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su prospecto para el(los) otro(s) medicamento(s).

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal: Capecitabina Glenmark está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cokroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grados 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. Se recomienda una reducción del 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m^2 en pacientes con insuficiencia renal basal moderada. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1.000 mg/m^2 . En pacientes con insuficiencia renal basal leve (depuración de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se aconseja realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la tabla 1, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal rigen tanto para la monoterapia como para el tratamiento de combinación (ver **Pacientes de edad avanzada**).

Niños (menores de 18 años): no existe una recomendación de uso específica para capecitabina en la población pediátrica para las

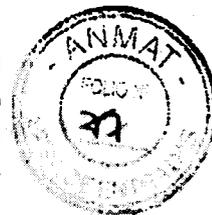


indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama.

Pacientes de edad avanzada: durante el tratamiento con capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥ 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥ 60 años.

- En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se recomienda empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m^2 dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥ 60 años tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m^2 dos veces al día.



MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de capecitabina se deben tragar con agua en los 30 minutos siguientes a una comida.

CONTRAINDICACIONES

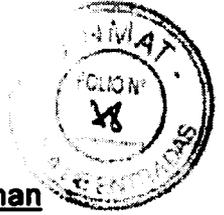
- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento de fluoropirimidinas (ej. 5-fluorouracilo, etc)
- Hipersensibilidad conocida a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- Embarazo y la lactancia.
- Pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor de 30 ml/min).
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, como la brivudina.
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

IF-2018-14561828-APN/DERM#ANMAT

ADRIANA SARIC
Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios
Página 10 de 24



Interacciones medicamentosas:

Los estudios de interacciones solo fueron realizadas en adultos

-Sustratos del citocromo P450 2C9: aparte de la warfarina. No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones medicamentosas entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se administre conjuntamente capecitabina con sustratos 2C9 (ej. fenitoína). Ver también las interacciones con derivados anticoagulantes de la cumarina a continuación.

-Anticoagulantes derivados de cumarina: se ha observado alteración de los parámetros de la coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumón. Estas reacciones se produjeron en algunos días hasta varios meses tras iniciar el tratamiento con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, tras la administración de una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina aumentó el ABC de la S-warfarina un 57% con un aumento del 91% en el valor de INR. Dado que el metabolismo de la R-warfarina no estuvo afectado, estos resultados indican que capecitabina inhibe el isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse con regularidad 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 de las concentraciones plasmáticas de fenitoína que en casos aislados, ha producido síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de capecitabina con fenitoína. Se debe monitorizar con regularidad a los pacientes que tomen fenitoína concomitantemente con capecitabina para detectar aumentos en la concentración plasmática de fenitoína.

-Ácido folínico/ácido fólico: un estudio de combinación de capecitabina y ácido folínico mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima

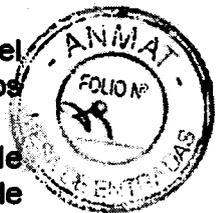
tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2.000 mg/m² por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al

día por vía oral). El aumento de la toxicidad puede ser relevante 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 folatos, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

-Sorivudina y análogos: se ha descrito una interacción medicamento-medamento clínicamente significativa entre sorivudina y 5-FU, originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa que produce sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente mortal. Por lo tanto, capecitabina no debe administrarse concomitantemente con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tales como brivudina.

IF-2018-14561828-APN-DERM#ANMAT

ADRIANA SARIC
Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. de Asuntos Regulatorios
página 11 de 24



Debe existir un periodo de espera de al menos 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados tales como brivudina y el comienzo del tratamiento con capecitabina.

-Antiácidos: se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Hubo un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

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

-Interferón alfa: cuando se combinó con 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 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 una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de Lunes a Viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

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

-Bevacizumab: bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de capecitabina o sus metabolitos.

Interacción con alimentos: en todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar capecitabina con alimentos. La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de capecitabina.

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 (ej. loperamida).

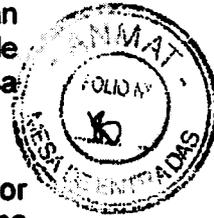
La NCIC/CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un incremento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de más de 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de soporte parenteral. La reducción de dosis debe realizarse según sea necesario (ver Tabla 1).

Deshidratación: la deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse rápidamente. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando capecitabina se da 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 capecitabina y corregir la deshidratación. El tratamiento no se

IF-2018-14561828-APM-DERM#ANMAT

ADRIANA SARIC
Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios
página 12 de 24

debe reiniciar hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis deben realizarse según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante.



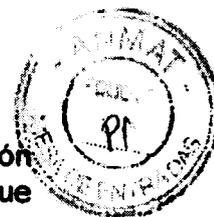
Síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo plantar o eritema acral inducido por quimioterapia): el síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción dolorosa o indolora o eritema de las manos y/o los 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 capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse.

Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se aconseja el uso de vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico sintomático o secundario del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia de cisplatino. Existe cierta evidencia de que el dexpanthenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie en pacientes tratados con capecitabina.

Cardiotoxicidad: se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, incluyendo infarto de miocardio, angina, arritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluyendo casos muy raros de prolongación del intervalo QT). Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad 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 miocardiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho.

Hipo o hipercalcemia: se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistentes (ver Reacciones Adversas)

Trastornos del sistema nervioso central o periférico: se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, ej. metástasis cerebrales o neuropatía (ver 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 estos pueden agravarse durante el tratamiento con capecitabina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: capecitabina puede causar mareos, fatiga y náuseas. Estos efectos pueden alterar la capacidad para conducir y usar maquinaria.

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

Insuficiencia renal: la incidencia de reacciones adversas de grados 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal (ver Posología/ Dosificación y Contraindicaciones).

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): raramente, la toxicidad grave e inesperada (ej. estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada al 5-FU se ha atribuido a una deficiencia en la actividad del DPD. Por tanto, no se puede excluir que exista una relación entre los niveles bajos de DPD y el aumento de efectos tóxicos potencialmente mortales del 5-FU.

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 el fluorouracilo. Aunque la deficiencia de DPD no puede ser definida con precisión, los pacientes con determinadas mutaciones homocigóticas o ciertas mutaciones compuestas heterocigóticas 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 Glenmark. 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 Glenmark 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.

En pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con capecitabina, pueden producirse toxicidades potencialmente mortales, que se manifiestan como una sobredosis aguda. En caso de una toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente hasta que se resuelva la toxicidad observada. Basándose en la evaluación clínica del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado, se debe considerar la interrupción permanente.

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



trastornos oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los trastornos 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. Debe interrumpirse el tratamiento con capecitabina en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia: no existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra en mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogénica en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina Glenmark está contraindicado durante el embarazo. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben tratamiento con capecitabina. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con capecitabina, debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Se desconoce si capecitabina se elimina en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con Capecitabina Glenmark.

No hay datos sobre capecitabina y su impacto en la fertilidad. En los estudios pivotales de capecitabina se incluyeron mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método aceptable de control de la natalidad para evitar el embarazo durante el estudio y durante un periodo razonable después de finalizar éste. En estudios en animales se han observado efectos en la fertilidad.

Empleo en pediatría: 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.

Empleo en ancianos: ver Ajustes Posológicos en Poblaciones Especiales.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no ha evidenciado carcinogenicidad con capecitabina.

Durante estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto fue reversible 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.

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenicidad efectuados en ratones se observaron incrementos en las reabsorciones fetales y en la teratogenicidad relacionados con la dosis. A altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenicidad.

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 (es decir, 5-FU), 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*).

Otras: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

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 (RAM) más frecuentemente observadas fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), fatiga, síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Las RAMs consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina se enumeran en la tabla 2 para capecitabina administrado en monoterapia y en la tabla 3 para capecitabina administrado en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Se han empleado las siguientes categorías para realizar una escala de reacciones adversas en función de la frecuencia: muy común ($>1/10$), común ($>1/100$, $< 1/10$), poco común ($>1/1000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en Monoterapia

Tabla 4. Resumen de las RAM notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia.





Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Poco frecuente Grave y/o potencialmente mortal (grado 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, abscesos dentales.	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. 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 protombina	
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación, disminución de 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	-	Disgeusia, vértigo, cefalea, parestesia letargia.	Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, trastorno del equilibrio, trastorno sensorial, neuropatía periférica.	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara).

ADRIANA SARIC
Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios



Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular.	Agudeza visual disminuida, diplopia.	Estenosis del conducto lagrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara).
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, dolor de oído.	
Trastornos cardíacos			Angina inestable, angina de pecho, isquemia miocárdica, fibrilación auricular, 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, rinoresaca.	Embolia pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea de esfuerzo.	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos, dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca.	Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor abdominal inferior, esofagitis, malestar abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, colitis, sangre en las heces.	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia, alteración en pruebas de función hepática.	Ictericia.	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)
Trastornos de la piel	Síndrome de eritrodisestesia	Rash, alopecia, eritema, sequedad de la piel.	Ampollas, úlceras	Lupus eritematoso



y del tejido subcutáneo.	palmo-plantar*	prurito, hiperpigmentación cutánea. Rash macular, descamación cutánea, dermatitis, trastornos de la pigmentación, trastornos ungueales.	cutáneas, rash, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, hinchazón del rostro, síndrome de hipersensibilización a la radiación.	cutáneas (raro); reacciones cutáneas graves como 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 de los huesos, 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 administración	Fatiga, astenia	Fiebre, edema periférico, malestar, dolor torácico.	Edema, escalofríos, sintomatología gripal, rigidez, aumento de la temperatura corporal.	

Capecitabina en Terapia de Combinación

La Tabla 3 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las RAMs se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy comunes o Comunes) de acuerdo con la incidencia más elevada observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y solamente se incluyen cuando *difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o cuando se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia* (ver Tabla 2). Las RAMs poco comunes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en la literatura y/o en el prospecto del producto correspondiente).

Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el medicamento de combinación (ej. neuropatía periférica sensorial con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión observada con bevacizumab); sin embargo no se puede excluir una exacerbación debida al tratamiento con capecitabina.

Tabla 5. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación que difieren de las observadas con

IF-2018-14561828-APN-DERM#ANMAT

ADRIANA SARIC

Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios

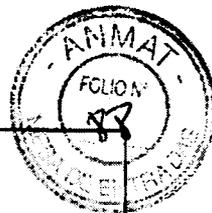


capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia.

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuente <i>Todos los grados</i>	Frecuente <i>Todos los grados</i>	Raras/ Muy raras Experiencia poscomercialización
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zoster, infección del tracto urinario, candidiasis oral, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, gripe, *infección, herpes oral	-
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	*Neutropenia, *leucopenia, *anemia, *fiebre neutropénica, trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, *neutropenia febril	-
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	Hipersensibilidad	-
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito	Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglucemia	-
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Alteraciones del sueño, ansiedad	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Parestesia, disestesia, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, 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/infarto cardíaco	-
<i>Trastornos vasculares</i>	Edema de las extremidades inferiores, hipertensión, *embolismo y trombosis	Rubor, hipotensión, crisis hipertensiva, sofocos, 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 gastrointestinal superior, ulceración de la boca, gastritis, distensión abdominal, enfermedad del reflujo gastroesofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor abdominal inferior, disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, molestia abdominal	-
	-		-

IF-2018-14561828-APN-~~DERM~~#ANMAT

ADRIANA SARIC
Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios



Trastornos hepatobiliares		Función hepática alterada	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, trastorno ungueal	Hiperhidrosis, erupción eritematosa, 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 aclaramiento renal de creatinina, disuria.	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, debilidad, *letargia, intolerancia a la temperatura	Inflamación de la mucosa, dolor en las extremidades, dolor, escalofríos, dolor torácico, sintomatología gripal, *fiebre, reacciones relacionadas con la 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	-

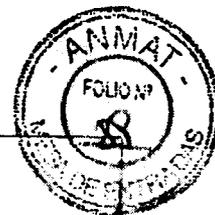
+El cálculo de la frecuencia de cada RAM se basó en todos los grados. Para los términos marcados con "+", el cálculo de la frecuencia se basó en las RAMs de grado 3-4. Las RAMs se han añadido en función de la incidencia más alta observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación

Experiencia post-comercialización (Farmacovigilancia)

Se han identificado las siguientes reacciones adversas graves adicionales durante los tratamientos post-comercialización

Tabla 6. Resumen de las reacciones adversas notificadas con capecitabina durante la post-comercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Raras	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lupus eritematoso cutáneo	Reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, hepatitis colestásica	-
Trastornos cardiacos	Fibrilación ventricular, prolongación QT, torsade de pointes, bradicardia, vasospasmo	-
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación	-



<i>Trastornos oculares</i>	Estenosis del conducto lagrimal, trastornos de la córnea, queratitis, queratitis punteada	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Leucoencefalopatía tóxica

Descripción de reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie: para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un brazo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1.000 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

En un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2.066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina (IC 95%: 201-288). En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina (0,1*kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1).

Diarrea: Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto se ha observado en más del 50% de los pacientes. Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semana), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento en la dosis acumulada de capecitabina (0,1*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

Cardiotoxicidad: además de las RAMs descritas en las tablas 2 y 3, y en base a un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos clínicos fase III y 5



ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes RAMs con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía: además de las RAMs descritas en las tablas 2 y 3, y en base al análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes ≥ 60 años tratados con capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel, mostró un aumento en la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de grados 3 y 4 y de las reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años de edad. Los pacientes ≥ 60 años tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes < 60 años de edad.

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Sexo: los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Pacientes con insuficiencia renal: el análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas de grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento en comparación con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal $n = 268$, versus 41% en leves $n = 257$ y 54% en moderados $n = 59$, respectivamente). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron una tasa aumentada de reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

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 encaminado a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.



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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160
Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362
Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

PRESENTACIONES

Capecitabina Glenmark 500 mg - comprimidos recubiertos Envase conteniendo blisters con 120 comprimidos recubiertos

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N° 56.297

Última revisión:

**Glenmark Generics S.A. Calle
9 N° 593 Parque Industrial
Pilar**

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina T

+54 0230-4529555

infoargentina@glenmarkpharma.com

[web: www.glenmarkpharma.com](http://www.glenmarkpharma.com)

Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 (B1643AVK). Beccar. San Isidro.

Argentina.

• Idem para el elaborador alternativo: Laboratono Eczane Pharma S.A

IF-2018-14561828-APN-DERM#ANMAT

ADRIANA SARIC

**Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios**

página 24 de 24



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-14561828-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Abril de 2018

Referencia: prospectos 2288-18-6 Certif 56297

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.05 16:48:07 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.05 16:48:10 -03'00'



Información para el Paciente

Este folleto le proporcionará información útil acerca de su medicamento. Por favor, léalo detenidamente antes de empezar su tratamiento con CAPECITABINA GLENMARK y cada vez que renueve su receta, ya que es posible que haya nueva información.

Es importante recordar que otros médicos, farmacéuticos o enfermeros con las que pueda entrar en contacto pueden no estar totalmente familiarizados con su condición o con todos los efectos secundarios de los tratamientos que usted reciba. Por esta razón, es importante que mantenga esta información con usted y compártala con su médico de familia, enfermero que lo asista, médico de la sala de emergencia u otro personal médico que pueda estar ayudándolo.

Este folleto es un resumen y no le dirá todo sobre CAPECITABINA GLENMARK. Comuníquese con su médico si tiene alguna pregunta sobre el medicamento.

¿Qué es CAPECITABINA GLENMARK?

CAPECITABINA GLENMARK pertenece al grupo de fármacos conocido como "medicamentos citostáticos", que detienen el crecimiento de células cancerosas. CAPECITABINA GLENMARK contiene 500 mg de capecitabina, que por sí mismo no es un medicamento citostático. Sólo tras ser absorbido en el organismo se transforma en un fármaco activo anticáncer (más en el tejido tumoral que en el tejido normal).

CAPECITABINA GLENMARK es recetado por los médicos para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, de estómago, o de mama. Además, CAPECITABINA GLENMARK puede ser recetado por los médicos para prevenir la aparición nuevamente del cáncer de colon tras la eliminación completa del tumor mediante una operación quirúrgica.

CAPECITABINA GLENMARK se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos.

¿Quién no debe tomar CAPECITABINA GLENMARK?

No tome CAPECITABINA GLENMARK si usted:

- es alérgico a capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como 5-fluorouracilo).
- está embarazada o en periodo de lactancia,
- tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia),
- tiene enfermedades graves de hígado o problemas de riñón.
- tiene una deficiencia conocida de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) que interviene en el metabolismo del uracilo y de la tiamina, o
- está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina, sorivudina o una clase similar de estas sustancias como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar CAPECITABINA GLENMARK?

Consulte con su médico antes de empezar a tomar CAPECITABINA GLENMARK.

- Si tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- si padece problemas de hígado o riñón.



- si padece o ha padecido problemas de corazón (ej. un latido irregular del corazón o dolores en el pecho y espalda provocado por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre al corazón).
- si tiene enfermedades del cerebro (ej. cáncer que se ha extendido al cerebro o daño en los nervios (neuropatía)).
- si tiene desequilibrio de los niveles de calcio (observado en los análisis de sangre).
- si padece diabetes.
- si debido a las náuseas y vómitos no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo.
- si tiene diarrea.
- si está deshidratado o llega a deshidratarse.
- si tiene desequilibrio de iones en sangre (desequilibrio de electrolitos, observado en los análisis de sangre).
- si tiene antecedentes de problemas en los ojos, ya que necesitará un seguimiento adicional de sus ojos.
- si tiene una reacción grave en la piel.
- El síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar persistente o grave, eventualmente puede conducir a la pérdida de las impresiones dactilares.

Deficiencia de DPD: La deficiencia de DPD, es un trastorno raro presente al nacer que no suele asociarse con problemas de salud, a menos que tome ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD no diagnosticada y toma CAPECITABINA GLENMARK, puede padecer los efectos adversos graves mencionados en la sección "Posibles efectos adversos". Póngase en contacto inmediatamente con su médico si está preocupado por cualquiera de los efectos adversos o si padece cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto

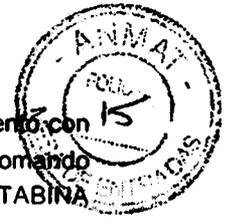
Niños y adolescentes: CAPECITABINA GLENMARK no está indicado en niños y adolescentes. No dar CAPECITABINA GLENMARK a niños y adolescentes.

Uso de CAPECITABINA GLENMARK con otros medicamentos: comunique a su médico que está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es muy importante, ya que si toma más de un medicamento a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos. Tiene que ser muy cuidadoso si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos para la gota (alopurinol).
- medicamentos para hacer menos espesa la sangre (acenocumarol, warfarina).
- algunos medicamentos antivirales (sorivudina y brivudina).
- medicamentos para las convulsiones o temblores (fenitoína).
- interferón alfa.
- radioterapia y ciertos medicamentos usados para el tratamiento del cáncer (ácido fólico, oxaliplatino, bevacizumab, cisplatino, irinotecan).
- medicamentos utilizados para tratar la deficiencia de ácido fólico.

Toma de CAPECITABINA GLENMARK con alimentos y bebidas: debe tomar CAPECITABINA GLENMARK antes de pasados 30 minutos después de haber comido.

ADRIANA SARIC
Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios



Si interrumpe el tratamiento con CAPECITABINA GLENMARK: la finalización del tratamiento con CAPECITABINA GLENMARK no produce efectos adversos. En caso que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (ej. acenocumarol), la finalización del tratamiento con CAPECITABINA GLENMARK puede requerir que su médico ajuste las dosis del anticoagulante.

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

¿Cuáles son los efectos adversos posibles de CAPECITABINA GLENMARK?

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

DEJE de tomar CAPECITABINA GLENMARK 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.
- **Vómito:** si vomita más de una vez en un periodo de 24 horas.
- **Insuficiencia renal aguda:** baja producción de orina o no producción de orina como consecuencia de la deshidratación.
- **Náuseas:** si pierde el apetito y la cantidad de alimento que toma cada día es mucho menos de lo habitual.
- **Estomatitis:** si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta.
- **Reacción cutánea en las manos y pies:** si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo de manos y/o pies. El síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar persistente o grave, eventualmente puede conducir la pérdida de las impresiones dactilares.
- **Fiebre:** si tiene una temperatura de 38 °C o superior.
- **Infección:** si tiene signos de infección causada por bacterias o virus, o de 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 (ej. boca y labios) en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (ej. bronquitis) y/o fiebre.
- **Deficiencia de DPD:** Si tiene deficiencia conocida de DPD, tiene un mayor riesgo de aparición temprana de toxicidad y de reacciones adversas graves, potencialmente mortales o que causen la muerte provocada por Capecitabina Glenmark (por ejemplo estomatitis, inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad).

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

Además de lo anterior, cuando CAPECITABINA GLENMARK se usa sólo, los efectos adversos más comunes 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)

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, **contacte siempre a su médico inmediatamente** cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje

ADRIANA SARIC
Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios



disminuir la dosis y/o interrumpir temporalmente el tratamiento con CAPECITABINA GLENMARK. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que el efecto adverso continúe o llegue a ser grave. Otros efectos adversos son:

Efectos adversos comunes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) incluyen:

- disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (observado 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 piernas, sensación de malestar
- problemas con la función del hígado (visto en los análisis de sangre) y aumento de bilirrubina en sangre (excretada por el hígado)

Efectos adversos poco comunes (pueden afectar hasta a 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 (observado en los análisis)
- alergias
- diabetes, disminución de potasio en sangre, mal nutrición, 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, presión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías (piernas), manchas moradas en la piel

ADRIANA SARIC
Co Directora Técnica y Apoderada Legal
Gerente Jr. Asuntos Regulatorios



Embarazo, lactancia y fertilidad: si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar CAPECITABINA GLENMARK si está embarazada o cree que puede estarlo. No debe dar de mamar al bebé si está tomando CAPECITABINA GLENMARK. Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas: al tomar CAPECITABINA GLENMARK puede sentirse mareado, con náuseas o cansado. Por lo tanto, es posible que CAPECITABINA GLENMARK pueda afectar a su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Capecitabina Glenmark contiene lactosa: si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

¿Cómo debo tomar CAPECITABINA GLENMARK?

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

CAPECITABINA GLENMARK debe ser recetado solamente por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Los comprimidos de CAPECITABINA GLENMARK se deben tragar enteros con agua y en los 30 minutos posteriores a la comida.

Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de CAPECITABINA GLENMARK depende de su superficie corporal. Ésta se calcula midiendo su altura y su peso.

Los comprimidos de CAPECITABINA GLENMARK por lo general se administran durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ningún comprimido). Este periodo de 21 días es un ciclo de tratamiento.

En combinación con otros medicamentos la dosis recomendada en adultos puede ser de menos de 1250 mg/m² de superficie corporal, y puede ser necesario que tome los comprimidos durante un periodo de tiempo diferente (ej., todos los días, sin periodo de descanso).

Su médico le indicará que dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo. Necesita tomarla. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Si toma más CAPECITABINA GLENMARK del que debe: contacte con su médico lo antes posible antes de tomar la dosis siguiente.

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

Si olvidó tomar CAPECITABINA GLENMARK: no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En su lugar, continúe su pauta posológica habitual y consúltelo con su médico.



- formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, disnea de esfuerzo
- dificultad para tragar, 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 inusual de la vagina
- hinchazón (edema), escalofríos y rigidez

Algunos de estos efectos adversos son más frecuentes cuando CAPECITABINA GLENMARK se utiliza con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Otros efectos adversos observados son los siguientes:

Efectos adversos comunes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) incluyen:

- disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre
- dolor neuropático
- zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición
- inflamación de las venas
- hipo, cambio en la voz
- dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor en la mandíbula
- sudoración, sudores nocturnos
- espasmos musculares
- dificultad para orinar, sangre o proteínas en la orina
- moratones o reacciones en el lugar de la inyección (causadas por los medicamentos administrados en inyección al mismo tiempo)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 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



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)

¿Cómo debo conservar CAPECITABINA GLENMARK?

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el blister.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de CAPECITABINA GLENMARK

Los medicamentos a veces se recetan para fines distintos de los que figuran en un prospecto. No utilice CAPECITABINA GLENMARK para una enfermedad para la cual no fue prescrita. No les dé CAPECITABINA GLENMARK a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted tiene. Puede perjudicarles.

Este prospecto resume la información más importante acerca de CAPECITABINA GLENMARK. Converse con su médico si desea obtener información adicional acerca de CAPECITABINA GLENMARK. Usted le puede preguntar también a su médico sobre la información incluida en el prospecto de CAPECITABINA GLENMARK destinado para los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de CAPECITABINA GLENMARK?

El ingrediente activo incluye: CAPECITABINA.

Los ingredientes inactivos incluyen: lactosa, almidón de maíz, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, polivinilpirrolidona K 30, anhídrido silícico coloidal, estearato magnesio, opadry II HP85G28725, colorante óxido de hierro rojo.

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

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

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

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Eliza/de (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO



ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (A.N.M.A.T)

Certificado N° 56.297

Última revisión:

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593 Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs.As., Argentina

T +54 0230-4529555

Web: www.glenmarkpharma.com

infoargentina@glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Daniel Ziegler - Farmacéutico

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 (B1643AVK). Beccar. San Isidro. Argentina.

1. Idem para el elaborador alternativo: Laboratorio Eczane Pharma S.A



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-14561967-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 5 de Abril de 2018

Referencia: inf pacientes 2288-18-6 Certif 56297

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.05 16:46:40 -0300

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.05 16:46:41 -0300