



## DISPOSICIÓN N° 6922

BUENOS AIRES, 26 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000037-14-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 6922

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 6922

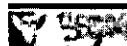
TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial VIBACINE y nombre/s genérico/s CAPECITABINA, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 26/02/2014 09:47:37, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF - 28/08/2014 15:55:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 26/02/2014 09:47:37, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 26/02/2014 09:47:37.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 6922

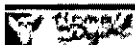
presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000037-14-1



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT





**PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente**

**VIBACINE**  
**CAPECITABINA 500 MG**  
Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta Archivada  
Industria Argentina

**POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE TOMAR EL MEDICAMENTO.**

**CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.**

**SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MEDICO O UN FARMACEUTICO.**

**NO USE ESTE MEDICAMENTO SI NO SE LO RECETO UN MEDICO.**

**TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.**

**¿QUE CONTIENE VIBACINE?**

Cada comprimido recubierto contiene, como ingrediente activo, 500 miligramos de Capecitabina.

Ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilmetilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Estearato de Magnesio, Celulosa microcristalina, Opadry YS-1-7003.

**¿PARA QUE SE USA VIBACINE?**

VIBACINE es un medicamento que pertenece al grupo de los denominados agentes citostáticos, los cuales inhiben el crecimiento de las células cancerígenas. VIBACINE es transformado en el organismo a 5-fluorouracilo (5-FU). En algunos pacientes con cáncer de colon, recto o mama, el 5-FU detiene el crecimiento de las células cancerígenas y disminuye el tamaño del tumor.

VIBACINE es usado para tratar:

- cáncer de colon después de cirugía.
- cáncer de colon o recto (cáncer colorrectal) que se ha extendido a otras partes del cuerpo (cáncer colorrectal metastásico).
- cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.
- cáncer de mama que se ha extendido a otras partes del cuerpo (cáncer de mama metastásico) en combinación con otro medicamento denominado docetaxel.



- cáncer de mama que se ha extendido a otras partes del cuerpo (cáncer de mama metastásico) y que no ha presentado una mejora después de ser tratado con medicamentos tales como paclitaxel o antraciclinas.

#### **¿QUE PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR VIBACINE?**

NO USE este medicamento y comunique a su médico si usted:

- es alérgico a la capecitabina o a otros componentes del comprimido.
- es alérgico al 5-fluorouracilo.
- está embarazada. Este medicamento puede dañar a su bebé.
- está amamantando. Este medicamento puede pasar a la leche materna y dañar a su bebé.
- presenta deficiencia de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- presenta antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con medicamentos del tipo fluoropirimidinas.

#### **¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?**

Consulte a su médico si usted:

- tiene problemas en la sangre.
- presenta problemas de riñón.
- presenta problemas de hígado.
- presenta problemas de corazón, ya que podría tener efectos adversos relacionados con su corazón.
- se encuentra tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos tales como: anticoagulantes del tipo warfarina, fenitoina (anticonvulsivante), ácido fólico, antivirales del tipo sorivudina, antiácidos, alopurinol (antigotoso).

#### **¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO ESTE MEDICAMENTO?**

- VIBACINE puede causar mareos, fatiga, náuseas. Estos efectos pueden tener una leve o moderada influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias.

#### **¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?**

Como todos los medicamentos, VIBACINE puede causarle efectos no deseados.

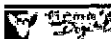
##### **ATENCIÓN:**

**Comunique a su médico si usted nota alguno de los siguientes efectos adversos, ya sea que se encuentre en la lista que sigue o que no esté allí:**

- diarrea, náuseas, vómitos, llagas en boca y garganta (estomatitis), dolor abdominal, malestar estomacal, constipación, pérdida de apetito y deshidratación.
- síndrome mano-pie (hormigueo, adormecimiento, dolor, hinchazón y enrojecimiento en palmas de las manos y plantas de los pies), erupción, sequedad, picazón de la piel, problemas en las uñas y pérdida de cabello.
- cansancio, debilidad, mareo, dolor de cabeza, fiebre, dolor (incluyendo dolor de pecho, espalda, articulaciones y músculos), problemas para dormir, alteraciones del gusto.

#### **¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?**

Tome este medicamento por boca, con suficiente agua, dentro de los 30 minutos siguientes a una comida siguiendo exactamente las indicaciones de su médico.





VIBACINE usualmente debe tomarse dos veces al día, por la mañana y por la noche.  
VIBACINE usualmente se toma por 14 días seguidos de un período de descanso de 7 días (sin tomar el medicamento), en un ciclo de 21 días. Su médico le indicará cuántos ciclos de tratamiento usted necesita.  
La dosificación dependerá de su afección médica y respuesta al tratamiento.

**SI USTED OLVIDA DE TOMAR UNA DOSIS:**

- NO tome una dosis extra. Espere hasta la próxima dosis y tómela normalmente.
- Si no está seguro de cómo actuar consulte a su médico y/o farmacéutico.

**¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?**

Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSP. DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ": 4962-6666/2247. 0800-444869441.

CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: 4658-7777 / 0800-333-0160

**¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?**

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO**

**FORMA DE CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original. Entre 15°C y 30°C.

**PRESENTACION**

Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

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

**Director Técnico:** Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

**LAFEDAR S.A.**

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

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



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



SCHÜLZ Mariela Noemi  
Apoderado  
LAFEDAR S.A.  
30-68107138-1



SEIN Gustavo Omar  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.  
30-68107138-1



## Proyecto de Prospecto

### VIBACINE CAPECITABINA 500 MG Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

#### Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500,00 mg
Lactosa monohidrato	119,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,00 mg
Croscarmelosa sódica	7,00 mg
Estearato de magnesio	7,40 mg
Celulosa microcristalina c.s.p	740,00 mg
Opadry YS-1-7003	22,20 mg

#### Acción terapéutica

Citostático – antimetabolito. L01BC06.

#### Indicaciones

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

VIBACINE está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

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

VIBACINE 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.

VIBACINE 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.

#### Características farmacológicas – Propiedades

##### Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** Citostático (antimetabolito).

**Código ATC:** L01BC06.

La Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que, por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (véase características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas). 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 mostro un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*up regulation*) de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiurídílico 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 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.

### **Cáncer colorrectal y de colon**

#### **Terapia adyuvante con VIBACINE en cáncer de colon**

Los datos provenientes de un ensayo clínico Fase III, multicéntrico, randomizado, controlado (estudio XACT; M66001) realizados en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de VIBACINE para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon. En este estudio, se aleatorizaron 1.987 pacientes para ser tratados con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) o 5-FU y leucovorina (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina por vía IV seguidos de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolo por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas).

Capecitabina fue por lo menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad de la población incluida en el protocolo (Índice de riesgo 0,92%, IC 95% de 0,80-1,06).

En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencias libre de enfermedad y supervivencia global de Capecitabina vs 5-FU/LV dieron índices de riesgo de 0,88 (IC 95% de 0,77-1,01; p = 0,068) y de 0,86 (IC 95% de 0,74-1,01; p = 0,060), respectivamente.

La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de Capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se pre-especificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo; edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembriónico (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, Capecitabina demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencias libre de progresión (Índice de riesgo 0,849 IC 95%: 0,739-0,976, p = 0,0212), así como en términos de supervivencia global (índice de riesgo 0,828; IC 95%: 0,705-0,971, p = 0,0203). En la actualidad, no existen datos acerca del uso de Capecitabina en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

#### **Monoterapia con VIBACINE en el cáncer colorrectal metastásico**

Los datos provenientes de dos ensayos clínicos Fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntrico y aleatorizados (SO14695; SO14796) apoyan el uso de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos estudios, se aleatorizaron



603 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de reposo, considerándose ciclos de 3 semanas).

Otros 604 pacientes se aleatorizaron en el tratamiento con 5-FU y leucovorina (régimen Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorina IV seguido de un bolo IV de 5-Fu 425 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 5, cada 28 días). Los índices de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de investigador) fueron 25,7% (Capecitabina) versus 16,7% (régimen Mayo); p<0,0002. La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (Capecitabina) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de supervivencia fue de 392 días (Capecitabina) versus 391 días (régimen Mayo). Actualmente no se dispone de datos comparativos de Capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.

#### Terapia de combinación en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico

Los datos procedentes de un ensayo clínico Fase III (NO16966) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan en uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico. El ensayo tuvo dos etapas:

Una tapa inicial con 2 brazos donde 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento diferentes, que incluyeron XELOX o FOLFOX-4, y una etapa posterior con un diseño factorial 2 x 2 en la cual 1.401 pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento diferentes que incluyeron XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, y FOLFOX-4 + bevacizumab. En la tabla 1 se incluyen los distintos regímenes de tratamiento.

**Tabla 1. Regímenes de tratamiento en el Ensayo NO16966 (CCRM)**

	Tratamiento	Dosis Inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxaliplatino</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 85 mg/m<sup>2</sup> IV durante 2 hs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxaliplatino el Día 1, cada 2 semanas.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucovorina</li> <li>• 5-Fluorouracilo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg/m<sup>2</sup> IV durante 2 hs.</li> <li>• 400 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo, seguido de 600 mg/m<sup>2</sup> IV durante 22 hs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucovorina los Días 1 y 2, cada 2 semanas</li> <li>• 5-Fluorouracilo IV bolo/infusión, administrado en Días 1 y 2, cada 2 semanas</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 mg/Kg. IV durante 30-90 minutos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Día 1, previo a FOLFOX-4 cada 2 semanas</li> </ul>
XELOX o XELOX + Bevacizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxaliplatino</li> <li>• Capecitabina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 130 mg/m<sup>2</sup> IV durante 2 hs.</li> <li>• 1000 mg/m<sup>2</sup> oral dos veces al día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxaliplatino el día 1, cada 3 semanas</li> <li>• Capecitabina oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7,5 mg/Kg. IV durante 30-90 minutos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Día 1, previo a XELOX cada 3 semanas</li> </ul>



5- Fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorina

En la comparación global realizada sobre la población de pacientes aptos y sobre la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad en términos de supervivencia libre de progresión de los brazos que contenían XELOX frente a los brazos que contenían FOLFOX-4 (véase Tabla 2). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (véase Tabla 2). Se realizó un análisis exploratorio preespecífico comparando XELOX + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab.

En esta comparación por subgrupos de tratamiento, XELOX + bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 1,01; IC 97,5%: 0,84-1,22). El seguimiento medio en el momento de los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 1,5 años; los datos procedentes del análisis tras un año adicional de seguimiento también se han incluido en la Tabla 2. Sin embargo, el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento no confirmó los resultados del análisis general de supervivencia libre de progresión y del análisis de supervivencia global: El índice de riesgo (HR) de XELOX frente a FOLFOX-4 fue de 1,24 con un intervalo de confianza del 97,5% de 1,07 a 1,44. Aunque los análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas de régimen y el momento de la evaluación del tumor influyen en el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

**Tabla 2:** Resultados principales de eficacia del análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16966.

<b>ANÁLISIS PRINCIPAL</b>			
<b>XELOX/XELOX + P/ XELOX + BV (EPP*: N = 967; ITT*: N = 1.017)</b>		<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4 + P/ FOLFOX-4 + BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1.017)</b>	
<b>Población</b>	<b>Mediana del tiempo hasta Acontecimiento (Días)</b>	<b>HR (IC del 97,5%)</b>	
<b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94;1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93;1,16)
<b>Parámetro: Supervivencia global</b>			
EPP	577	549	(0,84;1,14)
ITT	581	553	(0,83;1,12)
<b>SEGUIMIENTO ADICIONAL DE UN AÑO</b>			
<b>Población</b>	<b>Mediana del tiempo hasta Acontecimiento (Días)</b>	<b>HR (IC del 97,5%)</b>	
<b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92;1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91;1,12)
<b>Parámetro: Supervivencia global</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88;1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88;1,12)

\* EPP = Población de pacientes aptos; \*\* ITT = población por intención de tratar.



Los datos de un ensayo Fase III (CAIRO) controlado y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina una dosis inicial de 1.000 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir tratamiento secuencial (n = 410) o tratamiento combinado (n = 410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m<sup>2</sup> en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1).

El tratamiento combinado consistió en tratamiento de primera línea con Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) e irinotecán (250 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas.

En el tratamiento en primera línea la mediana de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC 95%; 5,1-6,2 meses) con Capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC 95%; 7,0-8,3 meses; P = 0,0002) con XELIRI.

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo Fase II (AIO KRK 0604) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m<sup>2</sup> durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 115 pacientes para recibir tratamiento con Capecitabina en combinación con irinotecán (XELIRI) y bevacizumab:

Capecitabina (800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m<sup>2</sup> en infusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/Kg. en infusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); un total de 118 pacientes fueron aleatorizadas para recibir tratamiento con Capecitabina en combinación con oxaliplatino + bevacizumab: Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante dos semanas seguido de un periodo de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> en infusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/Kg en infusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). La supervivencia libre de progresión a los 6 meses en la población por intención de tratar fue de un 80% (XELIRI + bevacizumab) frente a un 74% (XELOX + bevacizumab). El índice de respuesta global (respuesta global + respuesta parcial) fue de un 45% (XELOX + bevacizumab) frente a un 47% (XELIRI + bevacizumab).

#### **Terapia de combinación en el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico**

Los datos procedentes de un ensayo clínico Fase III (NO16967) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento de primera línea, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con XELOX o FOLFOX-4.

Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), véase la Tabla 1. En la población por protocolo y en la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad de XELOX frente a FOLFOX-4 en término de supervivencia libre de progresión (véase Tabla 3). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global (véase tabla 3). La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la Tabla 3 también se incluyen datos procedentes de los análisis realizados tras un periodo de seguimiento adicional de 6 meses.



Tabla 3: Resultados principales de eficacia en el análisis de no-inferioridad del Ensayo NO16967.

ANÁLISIS PRINCIPAL			
XELOX (PPP*: N = 251; ITT*: N = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT*: N = 314)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (Días)	HR (IC del 95%)	
<b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87;1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83;1,14)
<b>Parámetro: Supervivencia global</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88;1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87;1,23)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acondicionamiento (Días)	HR (IC del 95%)	
<b>Parámetro: Supervivencia libre de progresión</b>			
PPP	154	166	1,03 (0,87;1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83;1,14)
<b>Parámetro: Supervivencia global</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88;1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86;1,21)

\*PPP = población por protocolo; \*\* ITT = población por intención de tratar

#### Cáncer gástrico avanzado

Los resultados de un ensayo clínico de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico respaldan el empleo de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (ML17032). En este ensayo, se aleatorizaron 160 pacientes para recibir tratamiento con Capecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día durante dos semanas, seguido por un período de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> durante una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Se aleatorizaron un total de 156 pacientes a un tratamiento con 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> por día, en infusión continua los días 1 – 5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup> durante una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas).

Capecitabina en combinación con cisplatino no fue inferior a 5-FU asociado con cisplatino en términos de supervivencia libre de progresión en el análisis por protocolo (Índice de riesgo 0,81; IC 95%: 0,63-1,04). La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses (Capecitabina + cisplatino) versus 5 meses (5-FU + cisplatino). El índice de riesgo de la duración de supervivencia (supervivencia global) fue similar al índice de la supervivencia libre de progresión (índice de riesgo



0,85; IC 95%; 0,64-1,13), La mediana de la duración de supervivencia fue de 10,5 meses (Capecitabina mas cisplatino) versus 9,3 meses (5-FU + cisplatino).

Los resultados de un estudio de Fase III; multicéntrico, aleatorizado, donde se comparaba Capecitabina con 5-FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (REAL-2). En este ensayo, mediante un diseño factorial 2 x 2, se aleatorizaron 1.002 pacientes a cada uno de los siguientes cuatro brazos:

-ECF: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> como bolo en el día 1, cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200mg/m<sup>2</sup> por día administrado como infusión continua a través de una vía central).

- ECX: epirrubicina (500 mg/m<sup>2</sup> como bolo en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup> como infusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas) y Capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día en forma continuada).

-EOF: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> administrados como una infusión de 2 horas el día 1. Cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> por día por infusión continua a través de una vía central).

-EOX: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup> administrado como una infusión de 2 horas en el día 1, cada 3 semanas) y Capecitabina (625 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día en forma continuada).

Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de la supervivencia global de Capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU (Índice de riesgo 0,86; IC 95%: 0,8-0,99) y del oxaliplatino versus regímenes basados en cisplatino (índice de riesgo 0,92; IC 95%: 0,80-1,1).

La mediana de la supervivencia global fue de 10,9 meses en los regímenes basados en Capecitabina y de 9,6 meses en los regímenes basados en 5-FU.

La mediana de la supervivencia global fue de 10,0 meses en los regímenes basados en cisplatino y de 10,4 meses con aquellos basados en oxaliplatino.

Capecitabina fue también utilizado en combinación con oxaliplatino para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los estudios con Capecitabina en monoterapia indicaron que ejerce actividad sobre el cáncer gástrico avanzado.

#### ***Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: meta-análisis***

Un-meta análisis de seis ensayos clínicos (ensayos SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, ML17032) apoya la utilización de Capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3.097 pacientes tratados con regímenes que contienen Capecitabina y 3.074 pacientes tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de supervivencia global fue de 703 días (IC 95%; 671-745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían Capecitabina y de 683 días (IC 95%; 648-715) en los pacientes que fueron tratados con regímenes que contenían 5-FU. El índice de riesgo para la supervivencia global fue de 0,96 (IC 95%:0,90-1,02; p = 0,0489) indicando que los regímenes que contienen Capecitabina son superiores a los regímenes que contienen 5-FU.

#### ***Cáncer de mama***

Terapia combinada con Capecitabina y docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.

Los datos provenientes de un estudio clínico Fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de Capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de



mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese estudio, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso y docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resulto mayor en la rama de tratamiento combinado con Capecitabina + docetaxel (p = 0,0126).

La mediana de supervivencia fue de 442 días (Capecitabina + docetaxel) versus 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron del 41,6% (Capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel solo); p = 0,0058. El tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue superior en el brazo tratado con la combinación Capecitabina + docetaxel (p<0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 186 días (Capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel solo).

*Monoterapia con Capecitabina después del fracaso con taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no este indicada.*

Los datos provenientes de dos estudios clínicos Fase II multicéntrico apoyan el empleo de Capecitabina en monoterapia para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a los taxanos ni a un régimen de quimioterapia con antraciclinas o que no puedan ser tratados posteriormente con antraciclinas. En estos estudios, fueron tratados un total de 236 pacientes con Capecitabina (1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del investigador) fueron del 20% (primer estudio) y 25% (segundo estudio). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.

#### **Generales**

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 de Grados 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara 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) (véase Características farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la 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% durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥ 60 años tratados con Capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación Capecitabina más docetaxel, mostro una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves vinculadas con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con ≥ 60 años tratados con Capecitabina mas docetaxel tuvieron asimismo que abandonar el tratamiento en forma prematura debido a reacciones adversas, si se compara con pacientes menores de esa edad.

#### **Propiedades farmacocinéticas**



La farmacocinética de Capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m<sup>2</sup>/día. Los parámetros de Capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-dioxi-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*

Después de 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/m<sup>2</sup> en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> en horas) fue 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 y 3,34. Los valores del ABC<sub>0-∞</sub> en µg.h/ml fueron 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 y 36; 3.

#### *Unión de 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*

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 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 de 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9 n = 8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue de 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 (FUH<sub>2</sub>), 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 (véase *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 combinada*

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 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<sup>2</sup> 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 o 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 produce el 50%) FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

#### *Ancianos*

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos en la población, realizados en pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) que incluyeron 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). Este aumento se debe probablemente a un cambio en la función renal.

#### *Factores étnicos*

Después de la administración oral de 825 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina dos veces al 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 pacientes japoneses tuvieron también una  $C_{máx}$  un 25% inferior a 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'-DFUR, 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 los sistemas gastrointestinales, linfoides y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (por ejemplo, prolongación de los intervalos PR Y QT) en macacos de Java después de la administración intravenosa (100 mg/Kg), pero no así después de la administración oral repetida (1.379 mg/m<sup>2</sup>/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.

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se registró un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis.

Con altas dosis se observaron 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 genética 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**

VIBACINE solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Los comprimidos de VIBACINE se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis reducida y estándar según la superficie corporal para dosis iniciales de VIBACINE de 1.250 mg/m<sup>2</sup> y 1.000 mg/m<sup>2</sup> se analiza en Tablas 4 y 5, respectivamente.

**Posología recomendada** (véase Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas).

#### **Monoterapia**

##### **Cáncer de colon, colorrectal y de mama**

La dosis inicial recomendada de VIBACINE cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático o del cáncer de mama localmente avanzado o metastático es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> administrados dos veces por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días, seguidos de un periodo 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, la dosis inicial recomendada de VIBACINE debe reducirse a 800 – 1.000 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día cuando se administra de forma continuada (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de VIBACINE. Para aquellos pacientes que reciban VIBACINE en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino.

**Cáncer de mama**

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de VIBACINE en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día durante 14 días seguido por un periodo de descanso de 7 días, combinada con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> 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 iniciara antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación Capecitabina más docetaxel.

**Cálculos de la dosis de VIBACINE**

**Tabla 4.** Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de VIBACINE de 1.250 mg/m<sup>2</sup>.

Nivel de dosis 1.250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces por día)					
Dosis Total 1.250 mg/m <sup>2</sup>	Numero 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%) 950 mg/m <sup>2</sup>		Dosis reducida (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Área corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	150 mg	50 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 5:** Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de VIBACINE de 1.000 mg/m<sup>2</sup>

Nivel de dosis 1.250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces por día)					
Dosis Total 1.000 mg/m <sup>2</sup>	Numero 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%) 750mg/m <sup>2</sup>		Dosis reducida (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Área corporal (m <sup>2</sup> )	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	2.500	2	4	1.750	1.100

#### **Ajustes posológicos durante el tratamiento**

##### **Generales**

La toxicidad debida a la administración de VIBACINE se puede controlar mediante tratamiento sintomático 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 amenazadas para la vida, como por Ej. Alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con VIBACINE sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de VIBACINE no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas según el grado de toxicidad.

**Tabla 6.** Esquema de reducción de dosis de VIBACINE (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo).

Grados de Toxicidad NCIC <sup>1</sup>	Cambios de dosis durante un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
<b>Grado 1</b>	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
<b>Grado 2</b>	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	100%
-1ª Aparición 100%		
-2ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	75%
-3ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	50%
-4ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma	No se aplica



	permanente	
<b>Grado 3</b> -1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	75%
-2ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	50%
-3ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No se aplica
<b>Grado 4</b> -1ª Aparición	Interrumpir en 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 de forma permanente	No se aplica

\*Se usaron 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 3.0. 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 VIBACINE. 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 VIBACINE.

#### *Modificaciones de dosis por toxicidad cuando VIBACINE se emplea en 3 ciclos semanales en combinación con otros agentes.*

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza VIBACINE en 3 ciclos semanales en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo con la Tabla 6 para VIBACINE y conforme con las instrucciones del prospecto de envase del otro agente.

Si al comenzar el ciclo de tratamiento, se considera necesario demorar la administración de VIBACINE o de otro agente, se retrasará entonces el tratamiento con ambos medicamentos hasta que se cumplan las condiciones para reanudar la terapia con ambos fármacos.

Durante un ciclo de tratamiento para estas toxicidades consideradas por el médico tratante como no relacionadas con VIBACINE, se continuara con VIBACINE y se debe ajustar la dosis del otro agente según el correspondiente prospecto de envase.

Si el tratamiento con otro u otros agentes deben ser suspendido en forma permanente, se podrá reanudar el tratamiento con VIBACINE puede reanudarse cuando las condiciones para ello lo permitan. Esta advertencia se aplica para todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales. Si el medico considera con un efecto toxico carece de gravedad o no pone en peligro la vida (por ejemplo, alopecia, disgeusia, lesiones unguales), podrá continuar con la misma dosis, sin reducción o interrupción.

#### *Modificaciones de dosis por toxicidad cuando VIBACINE se emplea continuamente en combinación con otros agentes*

Estas modificaciones deben realizarse de acuerdo con la Tabla 6 para VIBACINE y según el prospecto de envase de los otros agentes.

#### **Ajustes posológicos en población 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*

VIBACINE 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/m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada, no es necesaria una reducción de la dosis inicial de 1.000 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal basal leve (clearance 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 Grados 2, 3 o 4 durante el tratamiento; en la Tabla 6 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 el tratamiento con VIBACINE. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal rigen tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (véase también "Ancianos").

No existen experiencias en niños menores de 18 años.

#### *Ancianos*

No se necesita ajuste de dosis de VIBACINE en monoterapia. Sin embargo las reacciones adversas de Grados 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes  $\geq$  de 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando VIBACINE se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes ancianos ( $\geq$  65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de Grados 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 mayores de 60 años.

- *En combinación con docetaxel:* Se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 o 4 relacionados con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (véase Características farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas). Para pacientes de 60 años o mayores de esa edad se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de VIBACINE al 75% (950 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes mayores de 60 años tratados con una dosis inicial reducida de VIBACINE en combinación con docetaxel, la dosis de VIBACINE podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.
- *En combinación con irinotecán:* para pacientes de 65 o más años tratados con la combinación de Capecitabina con irinotecán se recomienda una reducción de la dosis inicial de Capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

#### **Contraindicaciones**

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad conocida a capecitabina, Fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.
- En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- Durante el embarazo y la lactancia.



- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatina menor de 30 ml/min.).
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la Brivudina

Si existen contraindicaciones para cualquiera de los otros agentes en el régimen combinado, este agente no debe ser empleado.

#### **Precauciones y advertencias**

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar).

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren interrupción permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

*Diarrea:* VIBACINE 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 llegaran 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 mal absorción, y diarrea de Grado 4 como un aumento de  $\geq 10$  deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizara 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. Si se observa una deshidratación de Grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con VIBACINE y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (véase *Posología y formas de administración*).

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

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

El síndrome mano-pie de Grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies 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 o 3 se debe interrumpir la administración de VIBACINE hasta que desaparezca el efecto o disminuya la intensidad de Grado 1. Después del síndrome mano-pie de Grado 3, las dosis posteriores de VIBACINE deben disminuirse. Cuando VIBACINE 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 recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino.

*Cardiotoxicidad:* Se ha asociado la Cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock carcinogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con antecedentes



de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con VIBACINE se han descrito arritmias cardíacas, 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*).

*Hipo o hipercalcemia:* Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con VIBACINE. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia 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 estos pueden agravarse durante el tratamiento con VIBACINE.

*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 P-450, 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con VIBACINE 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 anticoagulantes (véase *Interacciones*.)

*Insuficiencia Hepática:* En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de VIBACINE en casos de disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas.

Se debe interrumpir la administración de VIBACINE si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina  $>3,0$  x ULN o de las aminotransferencias hepáticas (ALT, AST) de  $>2,5$  x ULN. El tratamiento con VIBACINE en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta  $\leq 3,0$  x ULN o las aminotransferencias hepáticas disminuyen hasta  $\leq 2,5$  x ULN. Para el tratamiento combinado de VIBACINE más docetaxel, véase también *Posología y formas de administración*.

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

Como este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiente de lactosa de los lapones (Lapp lactosa) o mal absorción de glucosa-galactosa no deben tomar VIBACINE.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

VIBACINE puede causar mareos, fatiga, náuseas. Estos efectos pueden tener una leve o moderada influencia sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

#### **Embarazo y lactancia**

No existen estudios sobre VIBACINE en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de VIBACINE 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. VIBACINE está





contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras son tratadas con VIBACINE y deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si VIBACINE 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 VIBACINE.

#### Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se consideraron como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de VIBACINE provienen de los ensayos clínicos realizados en más de 3.000 pacientes con VIBACINE en monoterapia (en terapia adyuvante del cáncer de colon, en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de mama metastásico) con VIBACINE en combinación con docetaxel en cáncer de mama metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, con VIBACINE en combinación con oxiplatino con o sin bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico y con VIBACINE en combinación con varios agentes en cáncer gástrico avanzado. Los datos de seguridad obtenidos de la población de los estudios clínicos para monoterapia y en terapia combinada se presentan en esta sección. A continuación se recoge la experiencia poscomercialización. En Características Farmacológicas-Propiedades se detallan los principales ensayos realizados, incluyendo el diseño de los mismos y los resultados de eficacia.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar).

Se han empleado las siguientes categorías para realizar una escala de reacciones adversas en función de la frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) y poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco, se presentan en forma decreciente de severidad.

#### VIBACINE en monoterapia

Los datos de seguridad de VIBACINE en monoterapia se obtuvieron de más de 1.900 pacientes. En la Tabla 7 se detallan los efectos adversos de la monoterapia con VIBACINE provenientes de tres ensayos clínicos principales en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico.

Cada uno de los efectos adversos a medicamentos fue incorporado al grupo de frecuencia asignado de acuerdo con la incidencia global obtenida a partir de un análisis combinado de los datos de seguridad de estos tres estudios clínicos sobre cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron trastornos gastrointestinales, especialmente diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar). El perfil de seguridad de VIBACINE en monoterapia es comparable entre las poblaciones con cáncer de mama, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

**Tabla 7.** Resumen de los efectos adversos descritos en pacientes tratados con VIBACINE en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal Metastásico.

Sistema Corporal	Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )	Frecuente ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
------------------	----------------------------------	--	--

	<i>Todos los grados</i>	<i>Todos los grados</i>	<i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o Considerados médicamente relevantes.</i>
<i>Infecciones e Infestaciones</i>	-	Herpes simple Nasofaringitis Infecciones del tracto respiratorio inferior	Sepsis Infección del Tracto urinario Celulitis Amigdalitis Faringitis Candidiasis oral Gripe Gastroenteritis Infección fúngica Infección Absceso dental
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</i>	-	-	Lipoma
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>	-	Neutropenia Anemia	Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	-	Hipersensibilidad
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>	Anorexia	Deshidratación Disminución del apetito	Diabetes Hipopotasemia Trastornos del apetito Malnutrición Hipertrigliceridemia
<i>Trastornos Psiquiátricos</i>	-	Insomnio Depresión	Estado de confusión Ataque de pánico Humor deprimido Disminución de la libido
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Cefalea Letargia Vértigo Parestesia Disgeusia	Afasia Alteración de la memoria Ataxia Síncope Trastorno del equilibrio Trastornos sensoriales Neuropatía periférica
<i>Trastornos oculares</i>	-	Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Iritación ocular	Agudeza visual disminuida Diplopía
<i>Trastornos del laberinto y oídos</i>	-	-	Vértigo Dolor de oídos
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	-	Angina inestable Angina de pecho Isquemia miocárdica Fibrilación atrial Arritmias Taquicardia Taquicardia sinusal Palpitaciones

<i>Trastornos vasculares</i>	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda Hipertensión Petequias Hipotensión Rubor con sensación de calor Sensación de frío periférico
<i>Trastornos mediastínicos respiratorios y torácicos</i>	-	Disnea Epistaxis Tos Rinoarrea	Embolia pulmonar Neumotórax Hemoptisis Asma Disnea de esfuerzo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Vómitos Nauseas Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragias gastrointestinales Estreñimiento Dolor abdominal superior Dispepsia Flatulencia Boca seca Incontinencia fecal	Obstrucción intestinal Ascitis Enteritis Gastritis Disfagia Dolor abdominal inferior Esofagitis Malestar abdominal Reflujo gastroesofágico Colitis
<i>Trastornos hepato biliares</i>	-	Hiperbilirubinemia/bilirrubina Sanguínea/aumento de la bilirrubina sanguínea	Ictericia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Rash Alopecia Eritema Piel seca Prurito Hiperpigmentación cutánea Rash macular Descamación cutánea Dermatitis Trastornos de la pigmentación Trastornos ungueales	Úlcera cutánea Rash Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema palmar Hinchazón del rostro Púrpura
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	-	Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia	Hinchazón de las articulaciones Dolor Óseo Dolor facial Rigidez musculoesquelética Debilidad muscular
<i>Trastornos urinarios y renales</i>	-	-	Hidronefrosis Incontinencia urinaria Hematuria Nicturia
<i>Trastornos memoriales y del sistema reproductivo</i>	-	-	Hemorragia vaginal
<i>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga Astenia	Pirexia Letargia Edema periférico Malestar Dolor torácico No-cardíaco	Edema Escalofríos Sintomatología gripal Rigidez
<i>Investigaciones</i>	-	Disminución de peso	Sangre de Heces



		Alteraciones en las pruebas de función hepática	INR aumentada Creatinina sanguínea aumentada Aumento de la temperatura corporal
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos terapéuticos</i>	-	-	Ampollas Sobredosificación

#### Alteraciones de laboratorio observadas con VIBACINE

La tabla 8 enumera las alteraciones de laboratorio de todos los grados registradas con VIBACINE en monoterapia en los tres estudios principales sobre el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y de cáncer metastásico. Cada anomalía fue incorporada al grupo de frecuencia asignado según la incidencia global obtenida a partir de un análisis combinado de los resultados de seguridad de estos tres estudios clínicos principales sobre cáncer colorrectal.

**Tabla 8.** Alteraciones de laboratorio observadas en pacientes tratados con VIBACINE en monoterapia.

Grado de alteración	Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )	Frecuente ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Poco frecuente ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
<i>Pacientes con anomalías Grado 1 a 4</i>	Disminución de hemoglobina, Disminución de neutrófilos/granulocitos Disminución de plaquetas Disminución de linfocitos Disminución de sodio Disminución de potasio Disminución de calcio Aumento de bilirrubina Aumento de la fosfata alcalina Aumento de la ALAT (SGPT) Aumento de la ALAT (SGOT)	Aumento de Calcio	-
Pacientes con Grados ¼	Disminución de linfocitos Aumento de la bilirrubina	Disminución de la hemoglobina Disminución de los neutrófilos/granulocitos Disminución de las plaquetas Disminución del calcio Aumento de la fosfata alcalina Aumento de la ALAT (SGPT)	Disminución de sodio Disminución de potasio Aumento de calcio Aumento de la ASAT (SGOT)
<i>Pacientes con Grado 4</i>	-	Disminución de los neutrófilos/granulocitos Disminución de los linfocitos Disminución de calcio Aumento de bilirrubina	Disminución de la hemoglobina Disminución de las plaquetas Disminución de potasio Aumento de calcio Aumento de la fosfata alcalina Aumento de la ALAT (SGPT) Aumento de la ALAT (SGOT)



#### VIBACINE en terapia de combinación

Las Tablas 9,10 y 11 recogen aquellas reacciones adversas que se notificaron en pacientes tratados con VIBACINE en combinación con otros agentes y que difieren de las observadas con VIBACINE en monoterapia (ver tabla 7) o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con VIBACINE en monoterapia (ver Tabla 7). La Tabla 12 recoge aquellas reacciones adversas que se notificaron en pacientes tratados con VIBACINE en combinación con dos agentes (oxaliplatino y Bevacizumab) que difieren de las observadas con VIBACINE en monoterapia y de las observadas con VIBACINE en combinación con oxaliplatino (ver Tabla 11) o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con VIBACINE en monoterapia y con VIBACINE en combinación con oxaliplatino (ver Tabla 11).

Cada una de las reacciones adversas se ha añadido en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia observada en el principal ensayo clínico (para las combinaciones con cisplatino, con docetaxel y con oxaliplatino y bevacizumab) o en el análisis global de seguridad (para la combinación con oxaliplatino).

Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de VIBACINE con otro agente, concuerdan con las reacciones adversas a medicamentos notificadas con VIBACINE en monoterapia o notificadas con VIBACINE en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en el prospecto de envases).

#### VIBACINE en combinación con cisplatino

Los datos de seguridad para VIBACINE en combinación con cisplatino se obtuvieron de más de 150 pacientes. La tabla 9 presenta las reacciones adversas asociadas con el empleo de VIBACINE en combinación con cisplatino en el principal ensayo clínico sobre cáncer gástrico. La incidencia del síndrome mano-pie para VIBACINE mas cisplatino fue de 22% (todos los grados) y de 4% (Grado 3) en el estudio ML17032 (véase Propiedades farmacodinámicas).

**Tabla 9.** Resumen de las reacciones adversas relacionadas con la medicación notificadas en pacientes tratados con VIBACINE en combinación con cisplatino que difieren de las observadas con VIBACINE en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con VIBACINE en monoterapia.

<i>Sistema corporal</i>	<i>Muy Frecuente (≥1/10) TODOS LOS GRADOS</i>	<i>Frecuente (≥1/100, &lt;1/10) TODOS LOS GRADOS</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zoster Infección del tracto urinario
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>	Neutropenia Leucopenia	Trombocitopenia Depresión de médula ósea
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	-	Hipopotasemia Hiponatremia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Trastornos del sueño
<i>Trastorno del sistema nervioso</i>	-	Neuropatía Neuropatía sensorial periférica Hipoestesia
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	Zumbidos en los oídos Hipoacusia
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	-	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal Ulceración bucal Gastritis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Función hepática alterada



Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	-	Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Mialgia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	-	Inflamación de las mucosas
Investigaciones	-	Disminución del clearance de creatinina renal

#### VIBACINE en combinación con docetaxel

Los resultados de seguridad para VIBACINE en combinación con docetaxel se obtuvieron de más de 250 pacientes. La Tabla 10 enumera los efectos adversos a medicamentos relacionados con el empleo de VIBACINE en combinación con docetaxel en el principal ensayo clínico sobre cáncer de mama metastásico.

**Tabla 10.** Resumen de las reacciones adversas relacionadas con la medicación notificadas en pacientes tratados con VIBACINE en combinación con docetaxel que difieren de las observadas con VIBACINE en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con VIBACINE en monoterapia.

<b>Sistema corporal</b>	<b>Muy frecuente (≥1/10) TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Frecuente (≥1/100, &lt;1/10) TODOS LOS GRADOS</b>
Infecciones e infestaciones	-	Candidiasis oral
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Fiebre neutropénica (Grados 3-4)	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	-
Trastornos del sistema nervioso	Alteraciones del gusto Parestesias	Neuropatía periférica
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	-
Trastornos vasculares	Edema en extremidades inferiores	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor de garganta	-
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Alteración ungüeal	Rash eritematoso Cambio de color ungüeal Onicólisis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia	-
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración.	Pirexia	Intolerancia a temperatura Escalofríos Dolor torácico

#### VIBACINE en combinación con oxaliplatino

Los datos de seguridad de VIBACINE en combinación con oxaliplatino se han obtenido de > de 900 pacientes. La tabla 11 recoge las reacciones adversas a medicamentos relacionados con el uso de VIBACINE en combinación con oxaliplatino procedentes de un análisis global de los dos ensayos clínicos principales en primera y segunda línea de tratamiento de cáncer colorrectal metastásico.

**Tabla 11.** Resumen de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en pacientes tratados con VIBACINE en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en primera y segunda línea del cáncer colorrectal metastásico.



Las reacciones adversas que se recogen son aquellas que difieren de las observadas con VIBACINE en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con VIBACINE en monoterapia.

Sistema corporal	Muy frecuente (≥1/10) TODOS LOS GRADOS	Frecuente (≥1/100, <1/10) TODOS LOS GRADOS
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Infecciones del tracto urinario Infección del tracto respiratorio superior.
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>	Neutropenia Trombocitopenia Anemia	Leucopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	Hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	-	Hipopotasemia Hipomagnesemia Hipocalcemia
<i>Trastornos Psiquiátricos</i>	-	Ansiedad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Parestesias Neuropatía periférica Neuropatía sensorial periférica Disgeusia Neuropatía Disestesia	Hipoestesia Neurotoxicidad Temblor Polineuropatía Neuralgia
<i>Trastornos oculares</i>	-	Visión borrosa Ojos secos Trastornos visuales
<i>Trastornos vasculares</i>	-	Rubor Hipertensión Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos</i>	Distensión faríngea	Hipo Dolor faringolaringeo Disfonía
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento	Disestesia oral Distensión abdominal Enfermedad por reflujo gastroesofágico Dolor bucal Disfagia Parestesia oral Hemorragia rectal Dolor en el tracto inferior del abdomen
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	-	Hiperhidrosis Urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Dolor en mandíbula Espasmos musculares Mialgia Trismo Debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Hematuria
<i>Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración</i>	Pirexia	Intolerancia a temperatura Escalofríos Dolor torácico

#### VIBACINE en combinación con oxaliplatino y bevacizumab

Los datos de seguridad de VIBACINE en combinación con oxaliplatino y bevacizumab se han obtenido de > 350 pacientes. La Tabla 12 recoge las reacciones adversas a medicamentos relacionadas con el uso de VIBACINE en combinación con oxaliplatino y bevacizumab en un ensayo clínico en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico.



**Tabla 12.** Resumen de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en pacientes tratados con VIBACINE en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. Las reacciones adversas que se recogen son aquellas que difieren de las observadas con VIBACINE en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con VIBACINE en combinación con oxaliplatino.

Sistema corporal	Muy frecuente (≥1/10) TODOS LOS GRADOS	Frecuente (≥1/100, <1/10) TODOS LOS GRADOS
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Rinitis Gripe
<i>Trastornos del sistema linfático y sanguíneo</i>	-	Neutropenia febril
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	-	Hiper glucemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	-
<i>Trastornos cardíacos</i>	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Crisis hipertensiva
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	-	Embolia pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	-	Gastritis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	-	Sudores nocturnos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Dolor en la extremidades	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Proteinuria
<i>Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración</i>	-	Dolor Síntomatología gripal
<i>Exploraciones complementarias</i>	-	Aumento de la presión sanguínea
<i>Lesiones traumáticas intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.</i>	-	Contusión

#### **VIBACINE en combinación con irinotecan**

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con VIBACINE en combinación con irinotecan que difieren de los observados con VIBACINE en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con VIBACINE en monoterapia incluyen:

Reacciones adversas de todos los grados muy frecuentes: Trombosis/embolia.

Reacciones adversas de todos los grados frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad, isquemia cardíaca/infarto.

Reacciones adversas de Grados 3 y 4 frecuentes: Neutropenia febril.

#### **VIBACINE en combinación con irinotecan y bevacizumab**

Las reacciones adversas de Grados 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con VIBACINE en combinación con irinotecan y bevacizumab que difieren de las observadas con VIBACINE en monoterapia o que han observado con una mayor frecuencia en comparación con VIBACINE en monoterapia incluyen:

Reacciones adversas de Grado 3 y 4 frecuentes: Neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia cardíaca/infarto.

#### **VIBACINE en combinación con epirrubicina y oxaliplatino**

Las reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con VIBACINE en combinación con epirrubicina y oxaliplatino que difieren de las observadas con VIBACINE en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con VIBACINE en monoterapia incluyen:

Reacciones adversas muy frecuentes de Grados 3 y 4: Leucopenia, Neutropenia, letargo.





Reacciones adversas frecuentes de Grado 3 y 4: Anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, neutropenia periférica, infección, fiebre, tromboembolia.

#### **VIBACINE en combinación con epirrubicina y cisplatino**

Las reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4 notificadas en pacientes tratados con VIBACINE en combinación con epirrubicina y cisplatino que difieren de las observadas con VIBACINE en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con VIBACINE en monoterapia incluyen:

Reacciones adversas muy frecuentes de Grados 3 y 4: Leucopenia, Neutropenia, anemia, letargo, tromboembolia.

Reacciones adversas frecuentes de Grado 3 y 4: Trombocitopenia, neutropenia febril, neuropatía periférica, infección, fiebre.

#### **Experiencia post-comercialización**

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

- *Muy raras:* Estenosis del conducto lagrimal.
- *Muy raras:* Durante los ensayos clínicos y en la exposición post-comercialización se han comunicado casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestasica.

#### **Interacciones**

Los estudios de interacción solo se han llevado a cabo en adultos.

#### **Interacciones con otros medicamentos**

##### *Anticoagulantes derivados de la cumarina*

Se ha observado alteraciones de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con VIBACINE concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con VIBACINE y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con VIBACINE. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con VIBACINE aumento el ABC de la S-warfarina un 75% 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 1 A2 y 3 A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de la cumarina concomitantemente con VIBACINE deben monitorizarse en forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustara 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 VIBACINE con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína en forma concomitantemente con VIBACINE para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

##### *Ácido fólico*



Un estudio de combinación con VIBACINE y ácido fólico (leucovorina) mostró que el ácido fólico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de VIBACINE y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de VIBACINE y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico: la dosis máxima tolerada (DMT) de VIBACINE en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> por día, mientras que es de sólo 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se combina con ácido fólico (30 mg, dos veces por día por vía oral).

#### *Sorivudina y análogos*

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, VIBACINE no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la Brivudina (véase *Contraindicaciones*).

#### *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 hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

#### *Alopurinol*

Se han registrado interacciones de 5-FU con Alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de Alopurinol con VIBACINE.

#### *Interacciones con citocromo P-450*

Para interacciones potenciales con las isoenzimas 1 A2, 2C9 Y 3 A4, ver Interacciones con anticoagulantes derivados de la cumarina.

#### *Interferón alfa*

Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m<sup>2</sup> por día), la DMT de VIBACINE fue de 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día, mientras que fue de 3.000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se empleó VIBACINE sola.

#### *Radioterapia*

La dosis máxima tolerada (MTD) de VIBACINE en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD es de 2.000 mg/m<sup>2</sup> 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 en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

#### *Bevacizumab*



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

#### *Interacciones con alimentos*

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar VIBACINE dentro de los 30 minutos después de cada comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar VIBACINE con alimentos.

La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de capecitabina (*véase características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

#### **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 Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962 6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777 o 0-800-333-0160

#### **PRESENTACION**

Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN:** En su envase original. Entre 15°C y 30°C.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.  
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y  
NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:.....

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A.

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Fecha de la última revisión:

CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

SCHULZ Mariela Noemi  
Apoderado  
Lafedar S.A.  
30-68107138-1

SEIN Gustavo Omar  
Director Técnico  
Lafedar S.A.  
30-68107138-1



**Proyecto de Rótulo de envase primario: blister**

Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos

**VIBACINE**  
**CAPECITABINA 500 mg**  
Comprimidos recubiertos  
"Logo del laboratorio"

Lote N°: .....

Fecha de vencimiento: .....



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



SCHULZ Mariela Noemi  
Apoderado  
LAFEDAR S.A.  
30-68107138-1



SEIN Gustavo Omar  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.  
30-68107138-1



**Proyecto de Rótulo Envase secundario**

**VIBACINE**

**Capecitabina 500 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Fórmula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500,00 mg
Lactosa Monohidratada	119,60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,00 mg
Croscarmelosa sódica	7,00 mg
Estearato de magnesio	7,40 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	740,00 mg
Opadry YS-1-7003 Blanco	22,20 mg

**POSOLOGIA**

Ver prospecto interno

**CONSERVACIÓN**

En su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C

Vencimiento:

Lote:

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR  
AMBIENTE**



**CHABE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT**

Certificado N°:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A.

Ingeniero Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein.

SCHULZ Mariela Noemi  
Apoderado  
LAFEDAR S.A.  
30-68107138-1



SEIN Gustavo Omar  
Director Técnico  
LAFEDAR S.A.  
30-68107138-1



Buenos Aires, 26 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

**DISPOSICIÓN N° 6922**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57536**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.)

Nº de Legajo de la empresa: 7161

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: VIBACINE

Nombre Genérico (IFA/s): CAPECITABINA

Concentración: 500 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.enmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
CAPECITABINA 500 mg

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA MONOHIDRATO 119,6 mg NÚCLEO
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 7 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 7,4 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 740 mg NÚCLEO
OPADRY YS-1-7003 22,2 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 12 BLISTERS + PROSPECTO

Presentaciones: 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

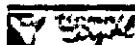
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161.  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Código ATC: L01BC06

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: VIBACINE está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes). VIBACINE está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. VIBACINE está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino. VIBACINE 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. VIBACINE 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.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA







**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13 Y6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000037-14-1



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161.  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

