



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-33510052- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-33510052- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA ARGENTINA S.A.I. y C. solicita la aprobación de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CAPEFAS / CAPECITABINA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 150 mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 500 mg; aprobada por Certificado N° 53.994.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1° – Autorízase a la firma ASOFARMA ARGENTINA S.A.I. y C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CAPEFAS / CAPECITABINA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS

RECUBIERTOS / 150 mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 500 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2021-72449596-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-72449711-APN-DERM#ANMAT, información para el paciente obrante en el documento IF-2021-72449327-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-72449426-APN-DERM#ANMAT

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.994 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-33510052- -APN-DGA#ANMAT

mb

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.09.02 23:44:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.02 23:44:05 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

CAPEFAS CAPECITABINA Comprimidos recubiertos 500 mg – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Capecitabina | 500,00 mg |
| Estearato de magnesio | 11,20 mg |
| Lactosa | 50,00 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 12,00 mg |
| Croscarmelosa sódica | 18,60 mg |
| Celulosa microcristalina | 22,00 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 6,20 mg |
| Óxido de hierro rojo | 0,278 mg |
| Óxido de hierro amarillo | 0,097 mg |
| Opadry | 14,625 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático (antimetabolito),
Código ATC: L01BC06

INDICACIONES:

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

Capecitabina está indicada para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

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

Capecitabina en combinación con docetaxel está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Capecitabina está también indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a 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

Acción farmacológica

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que,

administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*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 desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

Farmacocinética

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

Absorción:

Tras la administración oral, capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de AUC de 5'-DFUR y del AUC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} 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_{max} en horas) fue 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores del AUC_{0-∞} en µg.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

Distribución:

En estudios *in vitro* con plasma humano se ha revelado que 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, capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan

en los tejidos tumorales y también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8). 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 dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (FUH2) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β -ureido-propionasa transforma el FUPA a α -fluoro- β -alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina.

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:

En estudios para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (C_{max} y AUC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se realizó un análisis de farmacocinética tras el tratamiento con capecitabina en una población de pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, 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 oncológicos con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentarse si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos

farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal:

En base a un estudio de farmacocinética en pacientes oncológicos con insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% aumento del AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Pacientes de edad avanzada:

En base a análisis de farmacocinética en pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) y donde se incluyó una población de pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El AUC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el AUC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos:

Tras la administración oral de 825 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses tuvieron una C_{max} inferior, alrededor de un 36%, y un AUC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos. Los pacientes japoneses tuvieron también una C_{max} un 25% inferior y una AUC 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'-DFCR 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 ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfóide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. Capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no así tras la administración oral repetida (1.379 mg/m²/día).

Un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no ha evidenciado carcinogenicidad con capecitabina.

Durante los estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembra tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto revirtió 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 observó un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que

guardaba relación con la dosis. A altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de capecitabina de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se obtienen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología

Monoterapia:

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

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

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

Tratamiento combinado:

Cáncer colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento combinado, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800–1000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada.

En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m² de irinotecán. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina.

Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con el prospecto del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que

reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el prospecto de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

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

Cálculo de la dosis de capecitabina:

Tabla 1: Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1250 mg/m²

| Nivel de dosis 1.250 mg/m² (dos veces al día) | | | | |
|---|---|---|--|--|
| | Dosis completa 1250 mg/m² | Número de comprimidos de 500 mg a ser administrados por la mañana y por la noche | Dosis reducida (75%) 950 mg/m² | Dosis reducida (50%) 625 mg/m² |
| Área corporal (m²) | Dosis por administración (mg) | | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg) |
| ≤ 1,26 | 1500 | 3 | 1150 | 800 |
| 1,27 – 1,38 | 1650 | 3 | 1300 | 800 |
| 1,39 – 1,52 | 1800 | 3 | 1450 | 950 |
| 1,53 – 1,66 | 2000 | 4 | 1500 | 1000 |
| 1,67 – 1,78 | 2150 | 4 | 1650 | 1000 |
| 1,79 – 1,92 | 2300 | 4 | 1800 | 1150 |
| 1,93 – 2,06 | 2500 | 5 | 1950 | 1300 |
| 2,07 – 2,18 | 2650 | 5 | 2000 | 1300 |
| ≥ 2,19 | 2800 | 5 | 2150 | 1450 |

Tabla 2: Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1000 mg/m²

| Nivel de dosis 1.000 mg/m² (dos veces al día) | | | | |
|---|---|---|--|--|
| | Dosis completa 1000 mg/m² | Número de comprimidos de 500 mg a ser administrados por la mañana y la noche | Dosis reducida (75%) 750 mg/m² | Dosis reducida (50%) 500 mg/m² |
| Área corporal (m²) | Dosis por administración (mg) | | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg) |
| ≤ 1,26 | 1150 | 2 | 800 | 600 |
| 1,27 – 1,38 | 1300 | 2 | 1000 | 600 |
| 1,39 – 1,52 | 1450 | 2 | 1100 | 750 |
| 1,53 – 1,66 | 1600 | 3 | 1200 | 800 |
| 1,67 – 1,78 | 1750 | 3 | 1300 | 800 |
| 1,79 – 1,92 | 1800 | 3 | 1400 | 900 |
| 1,93 – 2,06 | 2000 | 4 | 1500 | 1000 |



| | | | | |
|-------------|------|---|------|------|
| 2,07 – 2,18 | 2150 | 4 | 1600 | 1050 |
| ≥ 2,19 | 2300 | 4 | 1750 | 1100 |

Ajustes de la dosificación durante el tratamiento:

General:

Los efectos tóxicos de la medicación pueden ser controlados por tratamiento sintomático y/o por modificación de la posología (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis).

Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo.

Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada a grave. En este caso las dosis no deberán ser sustituidas o restablecidas. En la tabla 3 se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad:

Tabla 3: Pauta de reducción de dosis para la monoterapia con capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)

| Grados de toxicidad N.C.I.C.* | Cambios de dosis durante un ciclo de terapia. | Ajuste de posología para el próximo ciclo/dosis (% de dosis previa) |
|-------------------------------|--|---|
| Grado 1 | | |
| | Mantener el nivel de dosis | Mantener el nivel de dosis |
| Grado 2 | | |
| 1ª aparición | Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 | 100 % |
| 2ª aparición | | 75 % |
| 3ª aparición | | 50 % |
| 4ª aparición | Interrumpir el tratamiento en forma permanente. | No procede |
| Grado 3 | | |
| 1ª aparición | Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 | 75 % |
| 2ª aparición | | 50 % |
| 3ª aparición | Interrumpir el tratamiento en forma permanente. | No procede |
| Grado 4 | | |
| 1ª aparición | Interrumpir en forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1 | 50 % |
| 2ª aparición | Interrumpir el tratamiento en forma permanente. | No procede |

* Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US National Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver advertencias.

Hematología:

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



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

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas combinada con otros agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza CAPEFAS en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo a la Tabla 3 para capecitabina y conforme a lo indicado en el prospecto para el(los) otro(s) fármaco(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a capecitabina o a otro(s) fármaco(s), entonces la administración de todo el tratamiento se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los fármacos.

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

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

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

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros fármacos se deben realizar según lo indicado en la Tabla 3 para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su prospecto para el(los) otro(s) fármaco(s).

Ajustes posológicos en poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática:

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

Insuficiencia renal:

Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento 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 1250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo e

interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la Tabla 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con CAPEFAS. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento combinado.

Pacientes de edad avanzada:

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

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

En combinación con docetaxel, se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥ 60 años tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de CAPEFAS podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² dos veces al día.

Pacientes pediátricos:

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

Forma de administración:

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

Los comprimidos de CAPEFAS no se deben triturar ni dividir.

CONTRAINDICACIONES:

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.
- Deficiencia completa y conocida de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- Embarazo y lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).

- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los fármacos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese fármaco.

ADVERTENCIAS

Efectos tóxicos que limitan la dosis

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 la interrupción permanente del tratamiento, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Diarrea

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea grave y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (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 aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario.

Deshidratación

La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando capecitabina se da concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y 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.

Síndrome mano-pie

El síndrome mano-pie también es 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 y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las

actividades de la vida diaria. El síndrome mano-pie persistente o grave (grado 2 y por encima) puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares, lo cual puede afectar a la identificación del paciente. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de 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. En pacientes tratados con capecitabina existe cierta evidencia que el dexpantenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, arritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluidos los casos muy raros de la prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un antecedente previo de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con capecitabina se han descrito arritmias cardiacas (incluyendo fibrilación ventricular, *torsade de pointes* y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca importante, arritmias y angina de pecho.

Hipo o hipercalcemia

Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistente.

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, p.ej. metástasis cerebrales o neuropatía.

Diabetes mellitus o alteraciones electrolíticas

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

Complicaciones oftalmológicas

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

Reacciones cutáneas graves

Capecitabina puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento con capecitabina en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

PRECAUCIONES

Anticoagulación con derivados de cumarina

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

Brivudina

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina. En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con capecitabina, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de capecitabina. Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Los

pacientes con deficiencia de DPD tienen por tanto un incremento del riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas (como 5-Fluorouracilo, capecitabina y tegafur), que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de un incremento de la dosis.

Deficiencia completa de DPD

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

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta entre el 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Monitorización durante el tratamiento

Fluorouracilo: La monitorización de los niveles de fluorouracilo cuando se administra en infusión continua puede mejorar los resultados clínicos reduciendo la toxicidad. Se recomienda un área bajo la curva (AUC) entre 20 y 30 mg-h/l.

Capecitabina: no existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Test de deficiencia de DPD

Se recomienda realizar pruebas fenotípicas y/o genotípicas antes del inicio de tratamiento con capecitabina a pesar de las dudas sobre las metodologías óptimas de pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar las mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar pacientes con deficiencia de DPD.

Las cuatro variantes DPYD c.1905+1G>A [también conocida como DPYD*2^aA], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3, pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un riesgo incrementado de toxicidad grave o potencialmente mortal.

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

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

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

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

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un riesgo incrementado de toxicidad. A pesar de las dudas sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre > 16 ng/ml y < 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre > 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (Lapp lactasa) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de capecitabina no se deben triturar ni dividir. En caso de exposición bien del paciente o del cuidador a comprimidos de capecitabina triturados o divididos pueden aparecer reacciones adversas relacionadas.

Interacciones

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Interacción con otros medicamentos:

- Brivudina: Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre brivudina y las fluoropirimidinas (por ejemplo, capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por labrivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con capecitabina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.
- Sustratos del citocromo P-450 2C9: Aparte de la warfarina, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra capecitabina y sustratos de 2C9 (por ejemplo, fenitoína).
- Anticoagulantes derivados de cumarina: Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. El tratamiento con capecitabina aumentó el AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de RIN, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe la isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o RIN) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.
- Fenitoína: Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de capecitabina con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que toman fenitoína concomitantemente con capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.
- Leucovorina (ácido folínico): un estudio de combinación de Capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2000 mg/m² por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral). Puede ser relevante un aumento de la toxicidad cuando se pasa de 5- FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de

ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

- Antiácidos: Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Hubo un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).
- Alopurinol: Se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.
- Interferón alfa: Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de capecitabina fue de 2000 mg/m² por día mientras que fue de 3000 mg/m² por día cuando se empleó capecitabina sola.
- Radioterapia: La dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.
- 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.

Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida.

Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con capecitabina. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con capecitabina, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de capecitabina. Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de capecitabina.



Embarazo

No existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que capecitabina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina.

Capecitabina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si capecitabina se elimina en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de capecitabina en la producción de leche o su presencia en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Dado que el potencial daño para el lactante es desconocido, la lactancia debe ser interrumpida mientras se recibe tratamiento con capecitabina y hasta 2 semanas después de la dosis final.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de capecitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Capecitabina puede causar mareos, fatiga y náuseas.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

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

Las reacciones adversas consideradas como posibles, probables o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina en los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 4 para capecitabina administrada en

monoterapia y en la Tabla 5 para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-----------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Infección por herpes, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio inferior |
| | Poco frecuentes | Sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, amigdalitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección micótica, infección, abscesos dentales |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | Poco frecuentes | Lipoma |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Frecuentes | Neutropenia, anemia |
| | Poco frecuentes | Neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, aumento de la razón internacional normalizada (RIN)/ tiempo prolongado de protrombina |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad |
| | Raras | Angioedema |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Anorexia |
| | Frecuentes | Deshidratación, disminución del peso |
| | Poco frecuentes | Diabetes, hipopotasemia, alteración del apetito, malnutrición, hipertrigliceridemia, |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Insomnio, depresión |
| | Poco frecuentes | Estado de confusión, ataques de pánico, humor deprimido, disminución de la libido |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Cefalea, letargia, vértigo, parestesia, disgeusia |
| | Poco frecuentes | Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, trastorno del equilibrio, trastornos sensoriales, neuropatía periférica |
| | Muy rara | Leucoencefalopatía tóxica |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular |
| | Poco frecuentes | Agudeza visual disminuida, diplopía |
| | Raras | Estenosis del conducto lacrimal, alteración corneal, queratitis, queratitis puntiforme |
| Trastornos del oído y del laberinto | Poco frecuentes | Vértigo, otalgia |
| Trastornos cardíacos | Poco frecuentes | Angina inestable, angina de pecho, isquemia miocárdica/infarto, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones |

| | | |
|--|-----------------|---|
| | Raras | Fibrilación ventricular, prolongación QT, <i>Torsade de pointes</i> , bradicardia, vasoespasmo |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Tromboflebitis |
| | Poco frecuentes | Trombosis de venas profundas, hipertensión, petequias, hipotensión, rubor con sensación de calor, sensación de frío periférico |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Disnea, epistaxis, tos, rinorrea |
| | Poco frecuentes | Embolia pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea de esfuerzo |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal |
| | Frecuentes | Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor en el tracto superior del abdomen, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca |
| | Poco frecuentes | Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor en el tracto inferior del abdomen, esofagitis, malestar abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, colitis, melena |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | Hiperbilirrubinemia, alteraciones en las pruebas de la función hepática |
| | Poco frecuentes | Ictericia |
| | Raras | Insuficiencia hepática, hepatitis colestásica |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar** |
| | Frecuentes | Rash, alopecia, eritema, sequedad de la piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, rash macular, descamación cutánea, dermatitis, alteración de la pigmentación, alteración ungueal |
| | Poco frecuentes | Ampollas, úlceras cutáneas, rash, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, inflamación de la cara, púrpura, síndrome de hipersensibilización a la radiación. |
| | Raras | Lupus eritematoso cutáneo |
| | Muy raras | Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia |
| | Poco frecuentes | Inflamación articular, dolor óseo, dolor facial, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuentes | Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuentes | Hemorragia vaginal |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | Fatiga, astenia |
| | | Pirexia, edema periférico, malestar, dolor torácico |
| | | Edema, escalofríos, sintomatología gripal, rigidez, aumento de la temperatura corporal |

** Basado en la experiencia posterior a la comercialización, el síndrome eritrodisestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas

dactilares

La Tabla 5 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Las RAMs se han añadido en los grupos de frecuencia apropiados (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y **que difieren** de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia (ver Tabla 4). Las RAMs poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en el prospecto correspondiente).

Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el agente de combinación (por ejemplo, neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo, no se debe excluir un agravamiento con la terapia de capecitabina.

Tabla 5: Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación **que difieren** de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|----------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Herpes zoster, infección del tracto urinario, candidiasis oral, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, gripe, infección*, herpes oral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy Frecuentes | Neutropenia*, leucopenia*, anemia*, fiebre neutropénica*, trombocitopenia |
| | Frecuentes | Depresión de la médula ósea, neutropenia febril* |
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuentes | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy Frecuentes | Disminución del apetito |
| | Frecuentes | Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglucemia |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Alteraciones del sueño, ansiedad |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy Frecuentes | Parestesia y disestesia, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, disgeusia, cefalea |
| | Frecuentes | Neurotoxicidad, temblor, neuralgia, reacción de hipersensibilidad, hipoestesia |
| Trastornos oculares | Muy Frecuentes | Aumento del lagrimeo |
| | Frecuentes | Trastornos visuales, ojo seco, dolor ocular, alteración visual, visión borrosa |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Zumbido en los oídos, hipoacusia |
| Trastornos cardíacos | Frecuentes | Fibrilación atrial, isquemia cardíaca/infarto |
| Trastornos vasculares | Muy Frecuentes | Edema de las extremidades inferiores, hipertensión, embolismo* y trombosis |

| | | |
|--|----------------|--|
| | Frecuentes | Rubor, hipotensión, crisis hipertensiva, acaloramiento, flebitis |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy Frecuentes | Odinofagia, disestesia faríngea |
| | Frecuentes | Hipo, dolor faringolaríngeo, disfonía |
| Trastornos gastrointestinales | Muy Frecuentes | Estreñimiento, dispepsia |
| | Frecuentes | Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, ulceración de la boca, gastritis, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor en el tracto inferior del abdomen, disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, molestia abdominal |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | Alteración de la función hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy Frecuentes | Alopecia, alteración ungueal |
| | Frecuentes | Hiperhidrosis, rash eritematoso, urticaria, sudores nocturnos |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy Frecuentes | Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades |
| | Frecuentes | Dolor en la mandíbula, espasmos musculares, trismo, debilidad muscular |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes | Hematuria, proteinuria, disminución del aclaramiento renal de creatinina, disuria |
| | Raras | Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Muy Frecuentes | Pirexia, debilidad, letargia*, intolerancia a la temperatura |
| | Frecuentes | Inflamación de la mucosa, dolor en las extremidades, dolor, escalofríos, dolor torácico, sintomatología gripal, fiebre*, reacciones relacionadas con la infusión, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, dolor en el lugar de la inyección |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Frecuentes | Contusión |

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

Exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos

En el caso de exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos, han sido reportadas las siguientes reacciones adversas: irritación ocular, inflamación ocular, rash cutáneo, cefalea, parestesia, diarrea, náusea, irritación gástrica y vómitos.

Pacientes de edad avanzada

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, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con ≥ 60 años tratados con

capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes <60 años.

En todos los estudios combinados, hubo una asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea, y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, que fue estadísticamente significativa.

Género

En todos los estudios combinados, hubo una asociación del sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea, y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, que fue estadísticamente significativa.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) se observó un incremento en la incidencia de las reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal. Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis, así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal, hemorragia digestiva y mielodepresión.

El tratamiento médico de una intoxicación por sobredosis debe incluir las medidas terapéuticas y de apoyo habituales para corregir las manifestaciones clínicas y prevenir las posibles complicaciones.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 60 y 120 comprimidos recubiertos.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: Octubre de 2020

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 53.994

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: Octubre de 2020.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. CAPEFAS (500 mg) EX-2021-33510052- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.10 08:52:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.10 08:52:33 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

CAPEFAS CAPECITABINA 150 mg Comprimidos recubiertos – Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 150 mg, contiene:

| | |
|-------------------------------------|-------------|
| Capecitabina | 150,0000 mg |
| Lactosa | 15,0000 mg |
| Croscarmelosa sódica | 5,5800 mg |
| Celulosa microcristalina | 6,6000 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa | 3,6000 mg |
| Dióxido de silicio coloidal | 1,8600 mg |
| Estearato de magnesio | 3,3600 mg |
| Oxido de hierro amarillo (CI 77492) | 0,0291 mg |
| Oxido de hierro rojo (CI 77491) | 0,0834 mg |
| Polietilenglicol* | 0,3510 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa* | 2,6215 mg |
| Polisorbato 80* | 0,0439 mg |
| Dióxido de titanio* | 1,3711 mg |

* Forman parte del excipiente Opadry

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático (antimetabolito),
Código ATC: L01BC06

INDICACIONES:

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

Capecitabina está indicada para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

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



Capecitabina en combinación con docetaxel está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Capecitabina está también indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a 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

Acción farmacológica

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*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 desoxiurídico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

Farmacocinética

La farmacocinética de capecitabina fue evaluada en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m²/día. Los parámetros de capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El AUC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a

5-FU de forma mayor que la proporción de dosis, debida a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción:

Tras la administración oral, capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de AUC de 5'-DFUR y del AUC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} 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_{max} en horas) fue 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores del AUC_{0-∞} en µg.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

Distribución:

En estudios *in vitro* con plasma humano se ha revelado que 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, capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales y también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8). 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 dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (FUH2) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β -ureido-propionasa transforma el FUPA a α -fluoro- β -alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina.

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:

En estudios para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (C_{max} y AUC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se realizó un análisis de farmacocinética tras el tratamiento con capecitabina en una población de pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, 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 oncológicos con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentarse si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal:

En base a un estudio de farmacocinética en pacientes oncológicos con insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% aumento del AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Pacientes de edad avanzada:

En base a análisis de farmacocinética en pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) y donde se incluyó una población de pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El AUC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el AUC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos:

Tras la administración oral de 825 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses tuvieron una C_{max} inferior, alrededor de un 36%, y un AUC un 24% menor de capecitabina que los pacientes caucásicos. Los pacientes japoneses tuvieron también una C_{max} un 25% inferior y una AUC 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 ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfóide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. Capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no así tras la administración oral repetida (1.379 mg/m²/día).

Un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no ha evidenciado carcinogenicidad con capecitabina.

Durante los estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembra tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto revirtió 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 observó un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis. A altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de capecitabina de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se obtienen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología

Monoterapia:

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

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

días.

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

Tratamiento combinado:

Cáncer colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento combinado, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800–1000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada.

En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m² de irinotecán. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina.

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

Cáncer de mama

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

Cálculo de la dosis de capecitabina:

Tabla 1: Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1250 mg/m²

| |
|---|
| Nivel de dosis 1.250 mg/m² (dos veces al día) |
|---|



| | Dosis completa 1250 mg/m² | Número de comprimidos de 150 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche) | Dosis reducida (75%) 950 mg/m² | Dosis reducida (50%) 625 mg/m² |
|--|---|---|--|--|
| Área corporal (m²) | Dosis por administración (mg) | 150 mg | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg) |
| ≤ 1,26 | 1500 | 10 | 1150 | 800 |
| 1,27 – 1,38 | 1650 | 11 | 1300 | 800 |
| 1,39 – 1,52 | 1800 | 12 | 1450 | 950 |
| 1,53 – 1,66 | 2000 | 13 | 1500 | 1000 |
| 1,67 – 1,78 | 2150 | 14 | 1650 | 1000 |
| 1,79 – 1,92 | 2300 | 15 | 1800 | 1150 |
| 1,93 – 2,06 | 2500 | 16 | 1950 | 1300 |
| 2,07 – 2,18 | 2650 | 17 | 2000 | 1300 |
| ≥ 2,19 | 2800 | 18 | 2150 | 1450 |

Tabla 2: Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1000 mg/m²

| Nivel de dosis 1.000 mg/m²(dos veces al día) | | | | |
|--|---|---|--|--|
| | Dosis completa 1000 mg/m² | Número de comprimidos de 150 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche) | Dosis reducida (75%) 750 mg/m² | Dosis reducida (50%) 500 mg/m² |
| Área corporal (m²) | Dosis por administración (mg) | 150 mg | Dosis por administración (mg) | Dosis por administración (mg) |
| ≤ 1,26 | 1150 | 7 | 800 | 600 |
| 1,27 – 1,38 | 1300 | 8 | 1000 | 600 |
| 1,39 – 1,52 | 1450 | 9 | 1100 | 750 |
| 1,53 – 1,66 | 1600 | 10 | 1200 | 800 |
| 1,67 – 1,78 | 1750 | 11 | 1300 | 800 |

| | | | | |
|----------------|------|----|------|------|
| 1,79 – 1,92 | 1800 | 12 | 1400 | 900 |
| 1,93 – 2,06 | 2000 | 13 | 1500 | 1000 |
| 2,07 – 2,18 | 2150 | 14 | 1600 | 1050 |
| ≥ 2,19 | 2300 | 15 | 1750 | 1100 |

Ajustes de la dosificación durante el tratamiento:

General:

Los efectos tóxicos de la medicación pueden ser controlados por tratamiento sintomático y/o por modificación de la posología (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis).

Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo.

Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada a grave. En este caso las dosis no deberán ser sustituidas o restablecidas. En la tabla 3 se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad:

Tabla 3: Pauta de reducción de dosis para la monoterapia con capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)

| Grados de toxicidad N.C.I.C.* | Cambios de dosis durante un ciclo de terapia. | Ajuste de posología para el próximo ciclo/dosis (% de dosis previa) |
|-------------------------------|---|---|
| Grado 1 | | |
| | Mantener el nivel de dosis | Mantener el nivel de dosis |
| Grado 2 | | |
| 1ª aparición | Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 | 100 % |
| 2ª aparición | | 75 % |
| 3ª aparición | | 50 % |
| 4ª aparición | Interrumpir el tratamiento en forma permanente. | No procede |
| Grado 3 | | |
| 1ª aparición | Interrumpir hasta que remita a grado 0-1 | 75 % |
| 2ª aparición | | 50 % |
| 3ª aparición | Interrumpir el tratamiento en forma permanente. | No procede |

| Grado 4 | | |
|----------------|--|------------|
| 1ª aparición | Interrumpir en forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1 | 50 % |
| 2ª aparición | Interrumpir el tratamiento en forma permanente. | No procede |

* Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US National Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver advertencias.

Hematología:

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

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas combinada con otros agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza CAPEFAS en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo a la Tabla 3 para capecitabina y conforme a lo indicado en el prospecto para el(los) otro(s) fármacos(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a capecitabina o a otro(s) fármaco(s), entonces la administración de todo el tratamiento se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los fármacos.

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

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

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

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros fármacos se deben realizar según lo indicado en la Tabla 3 para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su prospecto para el(los) otro(s) fármaco(s).

Ajustes posológicos en poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática:

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

Insuficiencia renal:

Capecitabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento 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 1250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la Tabla 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con CAPEFAS. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento combinado.

Pacientes de edad avanzada:

Durante el tratamiento con capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes \geq 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros agentes, los

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

En combinación con docetaxel, se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥ 60 años tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de CAPEFAS podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² dos veces al día.

Pacientes pediátricos:

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

Forma de administración:

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

Los comprimidos de CAPEFAS no se deben triturar ni dividir.

CONTRAINDICACIONES:

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.
- Deficiencia completa y conocida de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
- Embarazo y lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los fármacos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese fármaco.

ADVERTENCIAS

Efectos tóxicos que limitan la dosis

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 la interrupción permanente del tratamiento, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Diarrea

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea grave y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (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 aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario.

Deshidratación

La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando capecitabina se da concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y 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.

Síndrome mano-pie

El síndrome mano-pie también es 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 y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. El síndrome mano-pie persistente o grave (grado 2 y por encima) puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares, lo cual puede afectar a la identificación del paciente. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de 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. En pacientes tratados con capecitabina existe cierta evidencia que el dexpanthenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, arritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluidos los casos muy raros de la prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un antecedente previo de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con capecitabina se han descrito arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, *torsade de pointes* y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho.

Hipo o hipercalcemia

Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistente.

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, p.ej. metástasis cerebrales o neuropatía.

Diabetes mellitus o alteraciones electrolíticas

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

Complicaciones oftalmológicas

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

Reacciones cutáneas graves

Capecitabina puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento con capecitabina en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

PRECAUCIONES

Anticoagulación con derivados de cumarina

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

Brivudina

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa.

Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina debe ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina. En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con capecitabina, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de capecitabina. Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Los pacientes con deficiencia de DPD tienen por tanto un incremento del riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas (como 5-Fluorouracilo, capecitabina y tegafur), que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de un incremento de la dosis.

Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con deficiencia completa de DPD tienen un mayor

riesgo de reacciones potencialmente mortales o mortales, y no deben recibir tratamiento con capecitabina.

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta entre el 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Monitorización durante el tratamiento

Fluorouracilo: La monitorización de los niveles de fluorouracilo cuando se administra en infusión continua puede mejorar los resultados clínicos reduciendo la toxicidad. Se recomienda un área bajo la curva (AUC) entre 20 y 30 mg-h/l.

Capecitabina: no existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Test de deficiencia de DPD

Se recomienda realizar pruebas fenotípicas y/o genotípicas antes del inicio de tratamiento con capecitabina a pesar de las dudas sobre las metodologías óptimas de pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar las mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar pacientes con deficiencia de DPD.

Las cuatro variantes DPYD c.1905+1G>A [también conocida como DPYD*2^aA], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3, pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un riesgo incrementado de toxicidad grave o potencialmente mortal.

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

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

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

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

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un riesgo incrementado de toxicidad. A pesar de las dudas sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre > 16 ng/ml y < 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre > 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia

de lactasa de los lapones (Lapp lactasa) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de capecitabina no se deben triturar ni dividir. En caso de exposición bien del paciente o del cuidador a comprimidos de capecitabina triturados o divididos pueden aparecer reacciones adversas relacionadas.

Interacciones

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Interacción con otros medicamentos:

- Brivudina: Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre brivudina y las fluoropirimidinas (por ejemplo, capecitabina, 5-Fluorouracilo, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por labrivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, brivudina no debe administrarse junto con capecitabina. Debe existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.
- Sustratos del citocromo P-450 2C9: Aparte de la warfarina, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra capecitabina y sustratos de 2C9 (por ejemplo, fenitoína).
- Anticoagulantes derivados de cumarina: Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. El tratamiento con capecitabina aumentó el AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de RIN, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe la isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma

regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o RIN) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

- Fenitoína: Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de capecitabina con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que toman fenitoína concomitantemente con capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.
- Leucovorina (ácido folínico): un estudio de combinación de Capecitabina y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2000 mg/m² por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral). Puede ser relevante un aumento de la toxicidad cuando se pasa de 5- FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.
- Antiácidos: Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Hubo un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).
- Alopurinol: Se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.
- Interferón alfa: Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de capecitabina fue de 2000 mg/m² por día mientras que fue de 3000 mg/m² por día cuando se empleó capecitabina sola.
- Radioterapia: La dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m²

mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

- 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.

Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida.

Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con capecitabina. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con capecitabina, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de capecitabina. Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de capecitabina.

Embarazo

No existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que capecitabina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina.

Capecitabina está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si capecitabina se elimina en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de capecitabina en la producción de leche o su presencia en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Dado que el potencial daño para el lactante es desconocido, la lactancia debe ser interrumpida mientras se recibe tratamiento con capecitabina y hasta 2 semanas después de la dosis final.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de capecitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Capecitabina puede causar mareos, fatiga y náuseas.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

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

Las reacciones adversas consideradas como posibles, probables o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina en los estudios clínicos se enumeran en la Tabla 4 para capecitabina administrada en

monoterapia y en la Tabla 5 para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

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

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-----------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Infección por herpes, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio inferior |
| | Poco frecuentes | Sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, amigdalitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección micótica, infección, abscesos dentales |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | Poco frecuentes | Lipoma |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Frecuentes | Neutropenia, anemia |
| | Poco frecuentes | Neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, aumento de la razón internacional normalizada (RIN)/ tiempo prolongado de protrombina |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad |
| | Raras | Angioedema |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Anorexia |
| | Frecuentes | Deshidratación, disminución del peso |
| | Poco frecuentes | Diabetes, hipopotasemia, alteración del apetito, malnutrición, hipertrigliceridemia, |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Insomnio, depresión |
| | Poco frecuentes | Estado de confusión, ataques de pánico, humor deprimido, disminución de la libido |

| | | |
|---|-----------------|---|
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Cefalea, letargia, vértigo, parestesia, disgeusia |
| | Poco frecuentes | Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, trastorno del equilibrio, trastornos sensoriales, neuropatía periférica |
| | Muy rara | Leucoencefalopatía tóxica |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular |
| | Poco frecuentes | Agudeza visual disminuida, diplopía |
| | Raras | Estenosis del conducto lacrimal, alteración corneal, queratitis, queratitis puntiforme |
| Trastornos del oído y del laberinto | Poco frecuentes | Vértigo, otalgia |
| Trastornos cardíacos | Poco frecuentes | Angina inestable, angina de pecho, isquemia miocárdica/infarto, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones |
| | Raras | Fibrilación ventricular, prolongación QT, <i>Torsade de pointes</i> , bradicardia, vasoespasmos |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Tromboflebitis |
| | Poco frecuentes | Trombosis de venas profundas, hipertensión, petequias, hipotensión, rubor con sensación de calor, sensación de frío periférico |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Disnea, epistaxis, tos, rinorrea |
| | Poco frecuentes | Embolia pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea de esfuerzo |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal |
| | Frecuentes | Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor en el tracto superior del abdomen, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca |
| | Poco frecuentes | Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor en el tracto inferior del abdomen, esofagitis, malestar abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, colitis, melena |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | Hiperbilirrubinemia, alteraciones en las pruebas de la función hepática |
| | Poco frecuentes | Ictericia |
| | Raras | Insuficiencia hepática, hepatitis colestásica |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar** |
| | Frecuentes | Rash, alopecia, eritema, sequedad de la |

| | | |
|--|-----------------|--|
| | | piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, rash macular, descamación cutánea, dermatitis, alteración de la pigmentación, alteración ungueal |
| | Poco frecuentes | Ampollas, úlceras cutáneas, rash, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, inflamación de la cara, púrpura, síndrome de hipersensibilización a la radiación. |
| | Raras | Lupus eritematoso cutáneo |
| | Muy raras | Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia |
| | Poco frecuentes | Inflamación articular, dolor óseo, dolor facial, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuentes | Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuentes | Hemorragia vaginal |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | | Fatiga, astenia |
| | | Pirexia, edema periférico, malestar, dolor torácico |
| | | Edema, escalofríos, sintomatología gripal, rigidez, aumento de la temperatura corporal |

** Basado en la experiencia posterior a la comercialización, el síndrome eritrodisestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares

La Tabla 5 recoge aquellas RAMs asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Las RAMs se han añadido en los grupos de frecuencia apropiados (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y **que difieren** de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia (ver Tabla 4). Las RAMs poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en el prospecto correspondiente).

Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el agente de combinación (por ejemplo, neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo, no se debe excluir un agravamiento con la terapia de capecitabina.

Tabla 5: Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación **que difieren** de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia

| Sistema de Clasificación de Órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|----------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Herpes zoster, infección del tracto urinario, candidiasis oral, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, gripe, infección*, herpes oral |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy Frecuentes | Neutropenia*, leucopenia*, anemia*, fiebre neutropénica*, trombocitopenia |
| | Frecuentes | Depresión de la médula ósea, neutropenia febril* |
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuentes | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy Frecuentes | Disminución del apetito |
| | Frecuentes | Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglucemia |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Alteraciones del sueño, ansiedad |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy Frecuentes | Parestesia y disestesia, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, disgeusia, cefalea |
| | Frecuentes | Neurotoxicidad, temblor, neuralgia, reacción de hipersensibilidad, hipoestesia |
| Trastornos oculares | Muy Frecuentes | Aumento del lagrimeo |
| | Frecuentes | Trastornos visuales, ojo seco, dolor ocular, alteración visual, visión borrosa |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Zumbido en los oídos, hipoacusia |
| Trastornos cardíacos | Frecuentes | Fibrilación atrial, isquemia cardiaca/infarto |
| Trastornos vasculares | Muy Frecuentes | Edema de las extremidades inferiores, hipertensión, embolismo* y trombosis |
| | Frecuentes | Rubor, hipotensión, crisis hipertensiva, acaloramiento, flebitis |

| | | |
|--|----------------|--|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy Frecuentes | Odinofagia, disestesia faríngea |
| | Frecuentes | Hipo, dolor faringolaríngeo, disfonía |
| Trastornos gastrointestinales | Muy Frecuentes | Estreñimiento, dispepsia |
| | Frecuentes | Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, ulceración de la boca, gastritis, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor en el tracto inferior del abdomen, disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, molestia abdominal |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | Alteración de la función hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy Frecuentes | Alopecia, alteración ungueal |
| | Frecuentes | Hiperhidrosis, rash eritematoso, urticaria, sudores nocturnos |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy Frecuentes | Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades |
| | Frecuentes | Dolor en la mandíbula, espasmos musculares, trismo, debilidad muscular |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes | Hematuria, proteinuria, disminución del aclaramiento renal de creatinina, disuria |
| | Raras | Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Muy Frecuentes | Pirexia, debilidad, letargia*, intolerancia a la temperatura |
| | Frecuentes | Inflamación de la mucosa, dolor en las extremidades, dolor, escalofríos, dolor torácico, sintomatología gripal, fiebre*, reacciones relacionadas con la infusión, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, dolor en el lugar de la inyección |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Frecuentes | Contusión |

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

Exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos

En el caso de exposición a comprimidos de capecitabina triturados o divididos, han sido reportadas las siguientes reacciones adversas: irritación ocular, inflamación ocular, rash cutáneo, cefalea, parestesia, diarrea, náusea, irritación gástrica y vómitos.

Pacientes de edad avanzada

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, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con ≥ 60 años tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes <60 años.

En todos los estudios combinados, hubo una asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea, y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, que fue estadísticamente significativa.

Género

En todos los estudios combinados, hubo una asociación del sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea, y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, que fue estadísticamente significativa.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) se observó un incremento en la incidencia de las reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal. Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis, así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales

como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal, hemorragia digestiva y mielodepresión.

El tratamiento médico de una intoxicación por sobredosis debe incluir las medidas terapéuticas y de apoyo habituales para corregir las manifestaciones clínicas y prevenir las posibles complicaciones.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.



PRESENTACIÓN

Capecitabina 150 mg:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Capecitabina 500 mg:

Envases conteniendo 60 y 120 comprimidos recubiertos.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°: 53.994

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: Octubre de 2020.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. CAPEFAS (150 mg) EX-2021-33510052- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.10 08:52:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.10 08:52:22 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

CAPEFAS CAPECITABINA Comprimidos recubiertos 500 mg – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es CAPEFAS y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar CAPEFAS
- 3- ¿Cómo tomar CAPEFAS?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1- ¿QUÉ ES CAPEFAS Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

CAPEFAS contiene capecitabina. Capecitabina pertenece al grupo de fármacos conocido como “medicamentos citostáticos”, que detienen el crecimiento de células cancerosas.

CAPEFAS se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, gástrico, o de mama. Además, CAPEFAS se usa para prevenir la reaparición del cáncer de colon tras la eliminación completa del tumor mediante cirugía.

CAPEFAS se puede utilizar sólo o en combinación con otros medicamentos.

2- ANTES DE TOMAR CAPEFAS



No tome CAPEFAS

- Si es alérgico a capecitabina o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento.
- Si anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (como fluorouracilo).
- Si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia).
- Si tiene enfermedades graves de hígado o problemas de riñón.
- Si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD).
- Si está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

Tenga especial cuidado:

Debe consultar con su médico antes de empezar a tomar CAPEFAS si:

- Sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Tiene un familiar que tiene deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Padece enfermedades de hígado o riñón
- Padece o ha padecido problemas de corazón, por ejemplo, arritmias o dolores en el pecho y espalda provocado por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre al corazón
- Padece enfermedades del cerebro, por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro, o daño en los nervios (neuropatía)
- Tiene alterados los niveles de calcio en los análisis de sangre
- Padece diabetes
- Debido a las náuseas y vómitos no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo
- Tiene diarrea
- Está deshidratado o llega a deshidratarse
- Tiene alterados los valores de iones en los análisis de sangre.
- Tiene antecedentes de problemas en los ojos

- Tiene una reacción grave en la piel.

La deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que esté en tratamiento con determinados medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma CAPEFAS, tiene un mayor riesgo efectos adversos graves. Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tiene actividad de la enzima, no debe tomar CAPEFAS. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial) su médico puede prescribirle una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, podrían producirse efectos adversos graves o potencialmente mortales.

Tenga en cuenta que:

CAPEFAS no está indicado en niños y adolescentes. No administre CAPEFAS a niños y adolescentes.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento incluyendo con los adquiridos con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales. Esto es muy importante, ya que si toma más de un medicamento a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos.

No debe tomar brivudina (un medicamento antiviral para el tratamiento de herpes zóster o varicela) al mismo tiempo que recibe tratamiento con capecitabina (incluyendo cualquier periodo de descanso cuando no está tomando ningún comprimido de capecitabina).

Si ha tomado brivudina debe esperar al menos 4 semanas después de terminar el tratamiento con brivudina antes de empezar a tomar capecitabina. Ver también “No tome CAPEFAS”.

También tiene que ser muy cuidadoso si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Alopurinol
- Cumarina, warfarina
- Fenitoína
- Interferón alfa,
- Radioterapia y ciertos medicamentos usados para el tratamiento del

cáncer (ácido folínico, oxaliplatino, bevacizumab, cisplatino, irinotecán),

- Medicamentos utilizados para tratar la deficiencia de ácido fólico.

Debe tomar CAPEFAS antes de pasados 30 minutos después de haber comido.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe tomar CAPEFAS si está embarazada o cree que puede estarlo.

No debe amamantar al bebé si está tomando CAPEFAS y hasta 2 semanas después de la última dosis.

Si es usted una mujer que podría quedar embarazada debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con CAPEFAS y hasta 6 meses después de la última dosis.

Si es usted un paciente varón y su pareja femenina podría quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con CAPEFAS y hasta 3 meses después de la última dosis.

Al tomar CAPEFAS puede sentirse mareado, con náuseas o cansado. Por lo tanto, es posible que CAPEFAS pueda afectar a su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.

CAPEFAS contiene lactosa. Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO TOMAR CAPEFAS?

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

Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de CAPEFAS depende de su superficie corporal. Ésta se calcula midiendo su altura y su peso. La dosis habitual para adultos es de 1.250 mg/m² de

superficie corporal dos veces al día (mañana y noche).

Su médico le indicará qué dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo necesita tomarla.

- Tome los comprimidos por la mañana y por la noche, según lo prescrito por su médico.
- Tome los comprimidos antes de que hayan pasado 30 minutos después de haber terminado de desayunar o cenar y tráguelos enteros con agua. No triture ni divida los comprimidos. Si no puede tragar los comprimidos de CAPEFAS enteros, dígaselo a su médico.
- Es importante que tome toda su medicación según se lo haya recetado su médico.

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

En combinación con otros medicamentos la dosis habitual en adultos puede ser de menos de 1.250 mg/m² de superficie corporal, y puede ser necesario que tome los comprimidos durante un periodo de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin periodo de descanso).

Si olvidó tomar CAPEFAS:

No tome la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En su lugar, continúe su pauta posológica habitual y consúltelo con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con CAPEFAS:

La interrupción del tratamiento con capecitabina no produce efectos adversos. En caso de que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (por ejemplo, acenocumarol), la finalización del tratamiento con capecitabina puede requerir que su médico ajuste las dosis del anticoagulante.

Si tomó más CAPEFAS del que debe:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE**

CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

DEJE de tomar CAPEFAS inmediatamente y póngase en contacto con su médico si aparecen algunos de estos síntomas:

- Diarrea: si tiene un incremento de 4 o más deposiciones con respecto a sus deposiciones normales de cada día o tiene diarrea nocturna.
- Vómitos: si vomita más de una vez en un período de 24 horas.
- Náuseas: si pierde el apetito y la cantidad de alimento que toma cada día es mucho menor de lo habitual.
- Estomatitis: si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta.
- Reacción cutánea en las manos y pies: si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo en manos y/o pies.
- Fiebre: si tiene una temperatura de 38° C o superior.
- Infección: si tiene signos de infección causada por bacterias o virus u otros organismos.
- Dolor en el pecho: si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.
- Síndrome de Steven-Johnson: si tiene erupciones rojas o moradas dolorosas que se propagan y ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (p.ej. boca y labios), en particular si ha



tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (por ejemplo, bronquitis) y/o fiebre.

Si se detectan a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 ó 3 días después de interrumpir el tratamiento. No obstante, si estos efectos adversos continúan, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Su médico puede indicarle que reinicie el tratamiento con una dosis más baja.

Si presenta estomatitis grave (irritación en la boca y/o garganta), inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia (aumento del riesgo de infecciones), o neurotoxicidad durante el primer ciclo de tratamiento, es posible que exista una deficiencia de DPD (ver Antes de tomar CAPEFAS).

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

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

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

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, contacte siempre con su médico inmediatamente cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con CAPEFAS. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que el efecto adverso continúe o llegue a ser grave.

Otros efectos adversos son:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:

- Disminución en el número de glóbulos blancos o rojos
- Deshidratación, pérdida de peso
- Falta de sueño (insomnio), depresión
- Dolor de cabeza, somnolencia, mareo, sensación rara en la piel (sensación de hormigueo o entumecimiento), alteraciones del gusto
- Irritación ocular, aumento de lágrimas, enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis)



- Inflamación de las venas (tromboflebitis)
- Dificultad para respirar, hemorragias nasales, tos, congestión nasal
- Herpes labial o infecciones por otros herpes
- Infecciones pulmonares o de las vías respiratorias (por ejemplo, neumonía o bronquitis)
- Hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, indigestión, gases (aumento de flatulencias), sequedad de boca
- Sarpullidos en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón, cambio de color de la piel, pérdida de la piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas
- Dolor en las articulaciones, o en las extremidades, pecho o espalda
- Fiebre, hinchazón de las extremidades, sensación de malestar
- Problemas con la función del hígado y aumento de bilirrubina en sangre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyen:

- Infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel, infección en la nariz y garganta, infecciones por hongos (incluyendo los de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales
- Bultos debajo de la piel (lipomas)
- Disminución de plaquetas
- Alergia
- Diabetes, disminución de potasio en sangre, malnutrición, incremento de triglicéridos en sangre
- Estado de confusión, ataques de pánico, depresión, disminución de la libido
- Dificultad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastorno del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y problemas con la sensación
- Visión borrosa o doble
- Vértigo, dolor de oídos
- Arritmias, dolor de pecho y ataque al corazón (infarto)
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, presión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías, manchas moradas en la piel
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, dificultad para respirar con el esfuerzo
- Obstrucción intestinal, acumulación de líquido en el abdomen,



inflamación del intestino delgado o grueso, del estómago o del esófago, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, acidez (reflujo de los alimentos desde el estómago), sangre en la materia fecal

- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos)
- Úlcera cutánea y ampollas, reacción de la piel con la luz del sol, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara
- Hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor de huesos, debilidad o rigidez muscular
- Acumulación de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de la micción durante la noche, incontinencia, sangre en la orina, aumento de creatinina en sangre (signo de disfunción renal)
- Sangrado poco habitual de la vagina
- Hinchazón (edema), escalofríos y rigidez

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:

- Disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre
- Dolor neuropático
- Silbidos o zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición
- Inflamación de las venas
- Hipo, cambio en la voz
- Dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor en la mandíbula
- Sudoración, sudores nocturnos
- Espasmos musculares
- Dificultad para orinar, sangre o proteínas en la orina
- Moretones o reacciones en el lugar de la inyección

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

El principio activo de CAPEFAS es: Capecitabina.

Los demás componentes son: Estearato de magnesio, Lactosa, Hidroxipropilmetilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo y Opadry

Cada envase de CAPEFAS contiene: 60 y 120 comprimidos recubiertos.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 53.994

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: Octubre de 2020.



BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Inf para el paciente prod. CAPEFAS (500 mg) EX-2021-33510052- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.10 08:51:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.10 08:52:00 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

CAPEFAS CAPECITABINA 150 mg Comprimidos recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es CAPEFAS y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar CAPEFAS
- 3- ¿Cómo tomar CAPEFAS?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1- ¿QUÉ ES CAPEFAS Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

CAPEFAS contiene capecitabina. Capecitabina pertenece al grupo de fármacos conocido como “medicamentos citostáticos”, que detienen el crecimiento de células cancerosas.

CAPEFAS se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, gástrico, o de mama. Además, CAPEFAS se usa para prevenir la reaparición del cáncer de colon tras la eliminación completa del tumor mediante cirugía.

CAPEFAS se puede utilizar sólo o en combinación con otros medicamentos.

2- ANTES DE TOMAR CAPEFAS



No tome CAPEFAS

- Si es alérgico a capecitabina o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento.
- Si anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (como fluorouracilo).
- Si está embarazada o en periodo de lactancia.
- Si tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia).
- Si tiene enfermedades graves de hígado o problemas de riñón.
- Si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) (deficiencia completa de DPD).
- Si está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

Tenga especial cuidado:

Debe consultar con su médico antes de empezar a tomar CAPEFAS si:

- Sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Tiene un familiar que tiene deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Padece enfermedades de hígado o riñón
- Padece o ha padecido problemas de corazón, por ejemplo, arritmias o dolores en el pecho y espalda provocado por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre al corazón
- Padece enfermedades del cerebro, por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro, o daño en los nervios (neuropatía)
- Tiene alterados los niveles de calcio en los análisis de sangre
- Padece diabetes
- Debido a las náuseas y vómitos no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo
- Tiene diarrea
- Está deshidratado o llega a deshidratarse
- Tiene alterados los valores de iones en los análisis de sangre.
- Tiene antecedentes de problemas en los ojos

- Tiene una reacción grave en la piel.

La deficiencia de DPD es una condición genética que no suele estar relacionada con problemas de salud, a menos que esté en tratamiento con determinados medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma CAPEFAS, tiene un mayor riesgo efectos adversos graves. Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tiene actividad de la enzima, no debe tomar CAPEFAS. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial) su médico puede prescribirle una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, podrían producirse efectos adversos graves o potencialmente mortales.

Tenga en cuenta que:

CAPEFAS no está indicado en niños y adolescentes. No administre CAPEFAS a niños y adolescentes.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento incluyendo con los adquiridos con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales. Esto es muy importante, ya que si toma más de un medicamento a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos.

No debe tomar brivudina (un medicamento antiviral para el tratamiento de herpes zóster o varicela) al mismo tiempo que recibe tratamiento con capecitabina (incluyendo cualquier periodo de descanso cuando no está tomando ningún comprimido de capecitabina).

Si ha tomado brivudina debe esperar al menos 4 semanas después de terminar el tratamiento con brivudina antes de empezar a tomar capecitabina. Ver también “No tome CAPEFAS”.

También tiene que ser muy cuidadoso si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Alopurinol
- Cumarina, warfarina
- Fenitoína
- Interferón alfa,
- Radioterapia y ciertos medicamentos usados para el tratamiento del

cáncer (ácido folínico, oxaliplatino, bevacizumab, cisplatino, irinotecán),

- Medicamentos utilizados para tratar la deficiencia de ácido fólico.

Debe tomar CAPEFAS antes de pasados 30 minutos después de haber comido.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe tomar CAPEFAS si está embarazada o cree que puede estarlo.

No debe amamantar al bebé si está tomando CAPEFAS y hasta 2 semanas después de la última dosis.

Si es usted una mujer que podría quedar embarazada debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con CAPEFAS y hasta 6 meses después de la última dosis.

Si es usted un paciente varón y su pareja femenina podría quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con CAPEFAS y hasta 3 meses después de la última dosis.

Al tomar CAPEFAS puede sentirse mareado, con náuseas o cansado. Por lo tanto, es posible que CAPEFAS pueda afectar a su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas.

CAPEFAS contiene lactosa. Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO TOMAR CAPEFAS?

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

Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de CAPEFAS depende de su superficie corporal. Ésta se calcula midiendo su altura y su peso. La dosis habitual para adultos es de 1.250 mg/m² de

superficie corporal dos veces al día (mañana y noche).

Su médico le indicará qué dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo necesita tomarla.

- Tome los comprimidos por la mañana y por la noche, según lo prescrito por su médico.
- Tome los comprimidos antes de que hayan pasado 30 minutos después de haber terminado de desayunar o cenar y tráguelos enteros con agua. No triture ni divida los comprimidos. Si no puede tragar los comprimidos de CAPEFAS enteros, dígaselo a su médico.
- Es importante que tome toda su medicación según se lo haya recetado su médico.

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

En combinación con otros medicamentos la dosis habitual en adultos puede ser de menos de 1.250 mg/m² de superficie corporal, y puede ser necesario que tome los comprimidos durante un periodo de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin periodo de descanso).

Si olvidó tomar CAPEFAS:

No tome la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En su lugar, continúe su pauta posológica habitual y consúltelo con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con CAPEFAS:

La interrupción del tratamiento con capecitabina no produce efectos adversos. En caso de que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (por ejemplo, acenocumarol), la finalización del tratamiento con capecitabina puede requerir que su médico ajuste las dosis del anticoagulante.

Si tomó más CAPEFAS del que debe:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE**

CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

DEJE de tomar CAPEFAS inmediatamente y póngase en contacto con su médico si aparecen algunos de estos síntomas:

- Diarrea: si tiene un incremento de 4 o más deposiciones con respecto a sus deposiciones normales de cada día o tiene diarrea nocturna.
- Vómitos: si vomita más de una vez en un período de 24 horas.
- Náuseas: si pierde el apetito y la cantidad de alimento que toma cada día es mucho menor de lo habitual.
- Estomatitis: si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta.
- Reacción cutánea en las manos y pies: si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo en manos y/o pies.
- Fiebre: si tiene una temperatura de 38° C o superior.
- Infección: si tiene signos de infección causada por bacterias o virus u otros organismos.
- Dolor en el pecho: si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.
- Síndrome de Steven-Johnson: si tiene erupciones rojas o moradas dolorosas que se propagan y ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (p.ej. boca y labios), en particular si ha



tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (por ejemplo, bronquitis) y/o fiebre.

Si se detectan a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 ó 3 días después de interrumpir el tratamiento. No obstante, si estos efectos adversos continúan, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Su médico puede indicarle que reinicie el tratamiento con una dosis más baja.

Si presenta estomatitis grave (irritación en la boca y/o garganta), inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia (aumento del riesgo de infecciones), o neurotoxicidad durante el primer ciclo de tratamiento, es posible que exista una deficiencia de DPD (ver Antes de tomar CAPEFAS).

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

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

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

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, contacte siempre con su médico inmediatamente cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con CAPEFAS. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que el efecto adverso continúe o llegue a ser grave.

Otros efectos adversos son:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:

- Disminución en el número de glóbulos blancos o rojos
- Deshidratación, pérdida de peso
- Falta de sueño (insomnio), depresión
- Dolor de cabeza, somnolencia, mareo, sensación rara en la piel (sensación de hormigueo o entumecimiento), alteraciones del gusto
- Irritación ocular, aumento de lágrimas, enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis)

- Inflamación de las venas (tromboflebitis)
- Dificultad para respirar, hemorragias nasales, tos, congestión nasal
- Herpes labial o infecciones por otros herpes
- Infecciones pulmonares o de las vías respiratorias (por ejemplo, neumonía o bronquitis)
- Hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, indigestión, gases (aumento de flatulencias), sequedad de boca
- Sarpullidos en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón, cambio de color de la piel, pérdida de la piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas
- Dolor en las articulaciones, o en las extremidades, pecho o espalda
- Fiebre, hinchazón de las extremidades, sensación de malestar
- Problemas con la función del hígado y aumento de bilirrubina en sangre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyen:

- Infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel, infección en la nariz y garganta, infecciones por hongos (incluyendo los de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales
- Bultos debajo de la piel (lipomas)
- Disminución de plaquetas
- Alergia
- Diabetes, disminución de potasio en sangre, malnutrición, incremento de triglicéridos en sangre
- Estado de confusión, ataques de pánico, depresión, disminución de la libido
- Dificultad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastorno del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y problemas con la sensación
- Visión borrosa o doble
- Vértigo, dolor de oídos
- Arritmias, dolor de pecho y ataque al corazón (infarto)
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, presión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías, manchas moradas en la piel
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, dificultad para respirar con el esfuerzo
- Obstrucción intestinal, acumulación de líquido en el abdomen,

inflamación del intestino delgado o grueso, del estómago o del esófago, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, acidez (reflujo de los alimentos desde el estómago), sangre en la materia fecal

- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos)
- Úlcera cutánea y ampollas, reacción de la piel con la luz del sol, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara
- Hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor de huesos, debilidad o rigidez muscular
- Acumulación de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de la micción durante la noche, incontinencia, sangre en la orina, aumento de creatinina en sangre (signo de disfunción renal)
- Sangrado poco habitual de la vagina
- Hinchazón (edema), escalofríos y rigidez

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:

- Disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre
- Dolor neuropático
- Silbidos o zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición
- Inflamación de las venas
- Hipo, cambio en la voz
- Dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor en la mandíbula
- Sudoración, sudores nocturnos
- Espasmos musculares
- Dificultad para orinar, sangre o proteínas en la orina
- Moretones o reacciones en el lugar de la inyección

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

Almacenar a temperatura no mayor de 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

El principio activo de CAPEFAS es: Capecitabina. Los comprimidos recubiertos pueden contener 150 mg o 500 mg de capecitabina.

Los demás componentes son: Lactosa, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo (CI 77492), Óxido de hierro rojo (CI 77491), Polietilenglicol, Polisorbato 80 y Dióxido de titanio.

Cada envase de CAPEFAS 150 contiene: 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Cada envase de CAPEFAS 500 contiene: 60 y 120 comprimidos recubiertos.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 53.994

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN: Octubre de 2020.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Inf para el paciente prod. CAPEFAS (150 mg) EX-2021-33510052- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.08.10 08:51:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.08.10 08:51:46 -03:00