



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

**DISPOSICIÓN N° 6683**

**BUENOS AIRES, 29 SEP 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008667-11-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones BIOPROFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

**DISPOSICIÓN N° 6683**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

**DISPOSICIÓN N° 6 6 8 3**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales ( REM ) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial XITABIN y nombre/s genérico/s CAPECITABINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por BIOPROFARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

**DISPOSICIÓN N° 6 6 8 3**

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-008667-11-0

DISPOSICIÓN N°:

**6 6 8 3**

**DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A. N. M. A. T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6 6 8 3**

Nombre comercial: XITABIN

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A., ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: XITABIN.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CANCER GASTRICO AVANZADO EN COMBINACION CON UN ESQUEMA BASADO EN PLATINO. PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DESPUES DE LA CIRUGIA EN PACIENTES CON CANCER DE COLON ESTADIO III (ESTADIO DUKES C). PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO. EN COMBINACION

07  
B  
S



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

6683

CON DOCETAXEL ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA CITOTOXICA LA TERAPIA PREVIA DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA. EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA TERAPIA CON TAXANOS Y CON UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO QUE INCLUYA UNA ANTRACICLINA O BIEN PARA AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE NO ESTE INDICADA UNA TERAPIA POSTERIOR CON ANTRACICLINAS.

Concentración/es: 150 mg de CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.84 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.84 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 8.5 mg, POVIDONA K 30 5.7 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 101 8.5 mg, ROJO ALLURA L.A 0.04 mg, OPADRY II BLANCO 6.15 mg, LACA D Y C AMARILLO NRO10 0.12 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC INACTINICO

Presentación: ENVASES CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A. N. M. A. T.*

**6 6 8 3**

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: XITABIN.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CANCER GASTRICO AVANZADO EN COMBINACION CON UN ESQUEMA BASADO EN PLATINO. PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DESPUES DE LA CIRUGIA EN PACIENTES CON CANCER DE COLON ESTADIO III (ESTADIO DUKES C). PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO. EN COMBINACION CON DOCETAXEL ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA CITOTOXICA LA TERAPIA PREVIA DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA. EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA TERAPIA CON TAXANOS Y CON UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO QUE INCLUYA UNA ANTRACICLINA O BIEN PARA AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE NO ESTE INDICADA UNA TERAPIA POSTERIOR CON ANTRACICLINAS.

Concentración/es: 500 mg de CAPECITABINA.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.45 mg, CROSCARMELOSA SODICA 34.6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 9.45 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 28.3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 101 28.3 mg, POVIDONA K 30 18.9 mg, ROJO ALLURA L.A 0.12 mg, OPADRY II BLANCO 20.5 mg, LACA D Y C AMARILLO NRO10 0.41 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC INACTINICO

Presentación: ENVASES CON 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

6683

*W. Orsingher*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

*[Handwritten signature]*





*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **6 6 8 3**

**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A. N. M. A. T.*

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008667-11-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6683, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por BIOPROFARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: XITABIN

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A., ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469/71, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A. N. M. A. T.*

Nombre Comercial: XITABIN.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CANCER GASTRICO AVANZADO EN COMBINACION CON UN ESQUEMA BASADO EN PLATINO. PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DESPUES DE LA CIRUGIA EN PACIENTES CON CANCER DE COLON ESTADIO III (ESTADIO DUKES C). PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO. EN COMBINACION CON DOCETAXEL ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA CITOTOXICA LA TERAPIA PREVIA DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA. EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA TERAPIA CON TAXANOS Y CON UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO QUE INCLUYA UNA ANTRACICLINA O BIEN PARA AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE NO ESTE INDICADA UNA TERAPIA POSTERIOR CON ANTRACICLINAS.

Concentración/es: 150 mg de CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 150 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.84 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.4 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2.84 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 8.5 mg, POVIDONA K 30 5.7 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 101 8.5 mg,



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A. N. M. A. T.*

ROJO ALLURA L.A 0.04 mg, OPADRY II BLANCO 6.15 mg, LACA D Y C AMARILLO  
NRO10 0.12 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC INACTINICO

Presentación: ENVASES CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: XITABIN.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CANCER  
GASTRICO AVANZADO EN COMBINACION CON UN ESQUEMA BASADO EN  
PLATINO. PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DESPUES DE LA CIRUGIA EN  
PACIENTES CON CANCER DE COLON ESTADIO III (ESTADIO DUKES C). PARA EL  
TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO. EN COMBINACION  
CON DOCETAXEL ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON  
CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL  
FRACASO DE LA QUIMIOTERAPIA CITOTOXICA LA TERAPIA PREVIA DEBE HABER



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

INCLUIDO UNA ANTRACICLINA. EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA TERAPIA CON TAXANOS Y CON UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO QUE INCLUYA UNA ANTRACICLINA O BIEN PARA AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE NO ESTE INDICADA UNA TERAPIA POSTERIOR CON ANTRACICLINAS.

Concentración/es: 500 mg de CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.45 mg, CROSCARMELOSA SODICA 34.6 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 9.45 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 28.3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 101 28.3 mg, POVIDONA K 30 18.9 mg, ROJO ALLURA L.A 0.12 mg, OPADRY II BLANCO 20.5 mg, LACA D Y C AMARILLO NRO10 0.41 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC INACTINICO

Presentación: ENVASES CON 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.



2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a BIOPROFARMA S.A. el Certificado N° **56459**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **29 SEP 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**6683**

**Dr. OTTO A. ORSINGHER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**

## PROYECTO DE PROSPECTO

### XITABIN® CAPECITABINA

Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

#### XITABIN®

Cada comprimido recubierto contiene:

	XITABIN® 150 mg	XITABIN® 500 mg
Capecitabina	150 mg	500 mg
Lactosa monohidrato	8,5 mg	28,3 mg
Croscarmelosa sódica	10,4 mg	34,6 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,84 mg	9,45 mg
Celulosa microcristalina PH 101	8,5 mg	28,3 mg
Estearato de magnesio	2,84 mg	9,45 mg
Povidona K30	5,7 mg	18,9 mg
Opadry II blanco	6,15 mg	20,5 mg
Laca FD&C rojo N°40	0,04 mg	0,12 mg
Laca D&C amarillo N°10	0,12 mg	0,41 mg


### ACCIÓN TERAPÉUTICA


Citostático - antimetabolito  
Código ATC: L01BC06.

### INDICACIONES

XITABIN® está indicado:

- En el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.
- Para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio Dukes C).
- Para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.
- En combinación con docetaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bloquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

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

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS-PROPIEDADES**

#### **Farmacodinamia**

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del 5-fluorouracilo (5-Fu), que es citotóxico. La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-Fu, la timidina fosforilasa, se encuentra presente en tejidos tumorales y en tejidos normales, aunque en estos últimos, con niveles generalmente más bajos. La capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, en modelos de xenotrasplante de cáncer humano, lo cual puede estar relacionado con la estimulación de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.


Existen pruebas de que el metabolismo del 5-Fu por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ADN. La incorporación del 5-Fu también conduce a la inhibición del ARN y la síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto del 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 al 5-Fu con mayor velocidad.


#### **Propiedades Farmacocinéticas**

La farmacocinética de capecitabina se evaluó en el intervalo posológico entre 502 y 3.514 mg/m<sup>2</sup>/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 área bajo la curva (ABC) de 5-Fu aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-Fu en forma mayor que la proporción de dosis, debida a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

#### **Absorción**

Después de la administración oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor del ABC de 5'-DFUR y del 5-Fu. A la dosis de 1.250 mg/m<sup>2</sup> en el día 14

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bloquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526



(administrada después de los alimentos), las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$  en  $\mu\text{g/ml}$ ) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-Fu y FBAL ( $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina) fueron 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 y 5,46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas ( $T_{m\acute{a}x}$  en horas) fue 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 y 3,34. Los valores del  $ABC_{0-6}$  en  $\mu\text{g.h/ml}$  fueron 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 y 36,3.

Distribución - Unión a proteínas


Los estudios *in vitro* con plasma humano revelaron que la capecitabina, el 5'-DFCR, el 5'-DFUR y el 5-Fu se unen a las proteínas, sobre todo a la albúmina, en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente.


Metabolismo

En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa. Las enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales, pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero 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 (rango = 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-Fu en tumor frente a plasma fue de 21,4 (rango = 3,9 a 59,9,  $n = 8$ ), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue de 8,9 (rango = 3,0 a 25,8,  $n = 8$ ). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente, el 5-Fu se cataboliza por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo ( $\text{FUH}_2$ ), el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA).

Finalmente, la  $\beta$ -ureido-propionasa transforma el FUPA a  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL), la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina.

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Mariana P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

### Eliminación

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

### Terapia combinada

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

### Farmacocinética en poblaciones especiales

Se realizó un análisis de farmacocinética, después del tratamiento con capecitabina de 505 pacientes con cáncer colorrectal con una dosis de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, los niveles de ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-Fu y FBAL.

### Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

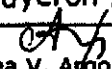
Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cáncer e insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-Fu pueden aumentar si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos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


### Pacientes con insuficiencia renal

Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer e insuficiencia renal de leve a grave, no hay evidencia de 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 influye sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% de aumento en el ABC cuando el aclaramiento de creatinina se reduce el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

### Ancianos

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos en la población, realizados en pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) que incluyeron 234 pacientes (46%) con edades iguales o superiores a

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

los 65 años, la edad no influyó sobre la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-Fu. El ABC del FBAL aumentó con la edad (20% de incremento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Este aumento se debe probablemente a un cambio en la función renal.

### **POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN**

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

#### **Posología recomendada**

##### **Monoterapia**

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de XITABIN® cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> administrados dos veces por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días, seguidos de un período de descanso de siete días.


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


##### **Tratamiento en combinación**

*Cáncer de colon, colorrectal y gástrico*

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de XITABIN® es de 800 - 1.000 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un período de descanso de 7 días, o a 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día cuando se administra de forma continua. La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de capecitabina.

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

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

**Cáncer de mama**

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de XITABIN® en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día durante 14 días seguido por un período de descanso de 7 días, combinada con docetaxel en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la información de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación XITABIN® más docetaxel.

<b>Nivel de dosis 1.250 mg/m<sup>2</sup> (dos veces por día)</b>					
	Dosis completa 1.250 mg/m <sup>2</sup>	Número de comprimidos de 150 / 500 mg por administración (mañana y noche)		Dosis disminuida (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Dosis disminuida (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1.500	---	3	1.150	800
1,27 - 1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39 - 1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53 - 1,66	2.000	---	4	1.500	1.000
1,67 - 1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79 - 1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93 - 2,06	2.500	---	5	1.950	1.300
2,07 - 2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

<b>Nivel de dosis 1.000 mg/m<sup>2</sup> (dos veces por día)</b>					
	Dosis completa 1.000 mg/m <sup>2</sup>	Número de comprimidos de 150 / 500 mg por administración (mañana y noche)		Dosis disminuida (75%) 750 mg/m <sup>2</sup>	Dosis disminuida (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1.150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39 - 1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53 - 1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67 - 1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79 - 1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93 - 2,06	2000	---	4	1.500	1.000
2,07 - 2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bloquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

Ajustes posológicos durante el tratamiento

Generales

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

Toxicidad - Grados del NCIC*	Durante el curso de terapia	Ajuste de dosis para el próximo tratamiento (% de la dosis de inicio)
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
<b>Grado 2</b>		
1° Aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea grado 0 - 1	100
2° Aparición		75
3° Aparición		50
4° Aparición	Discontinuar el tratamiento permanentemente	No se aplica
<b>Grado 3</b>		
1° Aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea grado 0 - 1	75
2° Aparición		50
3° Aparición	Discontinuar el tratamiento permanentemente	No se aplica
<b>Grado 4</b>		
1° Aparición	Discontinuar en forma permanente o si el medico juzga necesario que el paciente continúe con la medicación, interrumpir el tratamiento hasta que se resuelva (grado 0 - 1)	50
2° Aparición	Discontinuar el tratamiento permanentemente	No se aplica

\*Criterios de toxicidad común del Instituto del Cáncer de Canadá (versión 1) o con los criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de los EE UU (versión 3.0). Para el síndrome mano / ple e hiperbilirrubinemia se utilizan otros criterios.

Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

### *Hematología*

No deberán ser tratados con XITABIN®, los pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/l$  y/o recuento de plaquetas  $<100 \times 10^9/l$ . Se debe interrumpir el tratamiento con XITABIN®, si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos disminuye por debajo de  $1,0 \times 10^9/l$  o que el recuento de plaquetas se reduce por debajo de  $75 \times 10^9/l$ .

### *Modificaciones de dosis por toxicidad.*

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes, se deben realizar de acuerdo con la tabla anterior para capecitabina y conforme con las instrucciones del prospecto del/de los otro/s agente/s.

Si es necesario demorar el comienzo de un ciclo de tratamiento, debido a XITABIN® o a otro/s agente/s, la administración de todos los agentes se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los medicamentos.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con XITABIN®, se debe continuar el tratamiento con XITABIN® y se debe ajustar la dosis del otro agente de acuerdo con lo indicado en el prospecto.

Si el tratamiento con el/los otro/s agente/s debe ser interrumpido en forma permanente, se podrá reanudar el tratamiento con XITABIN® cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con XITABIN®.

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

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

Deben realizarse de acuerdo con lo indicado en la misma tabla para capecitabina y de acuerdo con lo indicado en el prospecto de/l/los otro/s agente/s.

### **Ajustes posológicos en poblaciones especiales**

#### *Insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas*

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

#### *Insuficiencia renal*

XITABIN® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min). La incidencia de las reacciones adversas de grados 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) es mayor con respecto a la población general. Se

Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

Maria P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

recomienda administrar, en pacientes con insuficiencia renal basal moderada, una dosis reducida (75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m<sup>2</sup>).

No es necesaria una reducción de la dosis inicial (1.000 mg/m<sup>2</sup>), en pacientes con insuficiencia renal basal moderada.

No se precisa ajuste en la dosis inicial, en pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min). Se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grados 2, 3 o 4 durante el tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con XITABIN ®, si durante el tratamiento, el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación.

#### **Niños**

No existen experiencias en niños menores de 18 años.


#### **Ancianos**


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

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes ancianos ( $\geq$  65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grados 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja un cuidadoso monitoreo de los pacientes  $\geq$  de 60 años.

En combinación con docetaxel: se observó una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 ó 4 relacionados con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 años o más, se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes  $\geq$  de 60 años tratados con una dosis inicial reducida de capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día.

En combinación con Irinotecán: se recomienda una disminución de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces por día, en pacientes de 65 años o más, tratados con la combinación de capecitabina con irinotecán.

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bloquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

6683



### **CONTRAINDICACIONES**

Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.

Hipersensibilidad conocida a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.

En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).

Durante el embarazo y la lactancia.

En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.

En pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

Si existen contraindicaciones a cualquiera de los agentes del régimen combinado, este agente no debe ser empleado.


### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**


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

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

**Diarrea:** la capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, circunstancia observada en el 50% de los pacientes. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles líquidos y electrolitos si llegan a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (ej. loperamida). La NCIC/CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un incremento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de  $\geq 10$  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. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con capecitabina y se corregirá la deshidratación. No debe reiniciarse 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.

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526



Síndrome mano-pie (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.

Grado 2: eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente.

Grado 3: descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de grados 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina y CDDP se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del CDDP.


Cardiotoxicidad: Se asoció la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, que incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria. En pacientes tratados con capecitabina se han descrito arritmias cardíacas, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho.


Hipo- o hipercalcemia: Se observó hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo- o hipercalcemia preexistentes.

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico: Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, metástasis cerebrales o neuropatía.

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

Anticoagulación con derivados de cumarina: En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el ABC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción,

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

probablemente debida a una inhibición por capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P-450, 2C9. Se debe monitorear estrechamente la respuesta anticoagulante (RIN o tiempo de protrombina), en los pacientes que reciban terapia concomitante con capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante.

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

Se debe interrumpir la administración de capecitabina si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina  $>3,0$  x límite superior de la normalidad (LSN) o de las aminotransferasas hepáticas (ALAT, ASAT) de  $>2,5$  x LSN. Se podrá reanudar, el tratamiento con capecitabina en monoterapia, si la bilirrubina desciende hasta  $\leq 3,0$  x LSN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta  $\leq 2,5$  x LSN.

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

Como este medicamento contiene lactosa como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (Lapp lactasa) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben ser medicados con XITABIN®


**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**


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

**Embarazo y Lactancia**

No existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas. Sin embargo, cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductiva en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. XITABIN® está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras son tratadas con capecitabina y deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto.

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

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes de edad avanzada**

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de  $\geq 60$  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  $\geq 60$  años tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo, más suspensiones prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes  $< 60$  años. Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

#### **Sexo**

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

#### **Pacientes con insuficiencia renal**


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


### **INTERACCIONES**

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

#### **Interacción con otros medicamentos**

-Anticoagulantes derivados de la cumarina

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

Se observaron alteraciones de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. En un estudio clínico de Interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con capecitabina aumentó el ABC de la S-warfarina un 57% y el valor de 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 la cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorearse en forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o RIN) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

**-Fenitoína**

Se observó un aumento 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 monitorear regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína en forma concomitante con capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

**-Acido fólnico**


Un estudio de combinación con capecitabina y ácido fólnico (leucovorina) mostró que el ácido fólnico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos.


Sin embargo, el ácido fólnico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólnico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> por día, mientras que es de sólo 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se combina con ácido fólnico (30 mg, dos veces por día por vía oral).

**-Sorivudina y análogos**

Se describió una interacción clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-Fu originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, capecitabina no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

Debe existir al menos un período de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bloquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con capecitabina.

**-Antiácidos**

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

**-Alopurinol**

Se registraron interacciones del 5-Fu con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-Fu. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.

**-Interacción con citocromo P-450**

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

**-Interferón alfa**

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

**-Radioterapia**

La dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día, independientemente de que se siga un esquema continuo de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

**-Oxaliplatino**

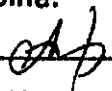
Cuando se administró capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

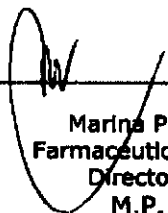
**-Bevacizumab**

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

**Interacción con alimentos**

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

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526



### **Carcinogénesis, Mutagénesis y deterioro de la fertilidad.**

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y a ratones se asoció con efectos tóxicos sobre el sistema gastrointestinal, linfóide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos fueron reversibles. Se observó con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática sobre el SNC. Se detectó toxicidad cardiovascular (por ejemplo, prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java después de la administración intravenosa (100 mg/kg), pero no así después de la administración oral repetida (1.379 mg/m<sup>2</sup>/día).

No se evidenció carcinogenicidad con capecitabina en un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones. Se registró una alteración en la fertilidad en ratones hembras tratadas con capecitabina, durante los estudios de fertilidad estándares. 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 estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se registró un aumento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia. Estos efectos guardaban relación con la dosis.

Se observaron, con altas dosis, abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.


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

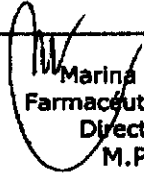
### **REACCIONES ADVERSAS**

#### *Resumen del perfil de seguridad*

El perfil de seguridad global de capecitabina se basa en los datos de más de 3.000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o 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.

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526



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

Resumen tabulado de las reacciones adversas

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

#### Capecitabina en monoterapia

En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.900 pacientes. Las reacciones adversas se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

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

Resumen de los Efectos Adversos descritos en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia.

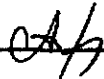
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente Todos los grados	Frecuente Todos los grados	Poco frecuente Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica
Infecciones e infestaciones		Infección por herpes Nasofaringitis. Infección del tracto respiratorio inferior.	Sepsis. Infección del tracto urinario. Celulitis. Amigdalitis. Faringitis. Candidiasis oral. Gripe. Gastroenteritis. Infección fúngica. Infección herpética. Absceso dental
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)			Lipoma


*AV*  
Andrea V. Argomedo  
Farmaceutica  
M.N. 15.272

*M*  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526



Trastornos del sistema linfático y sanguíneo		Neutropenia. Anemia	Neutropenia febril. Pancitopenia. Granulocitopenia. Trombocitopenia. Leucopenia. Anemia hemolítica. Aumento del índice normalizado internacional (IRN) / tiempo prolongado de protrombina
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	Deshidratación. Disminución del apetito. Disminución del peso.	Diabetes. Hipopotasemia. Trastornos del apetito. Malnutrición. Hipertrigliceridemia.
Trastornos psiquiátricos		Insomnio. Depresión	Estado de confusión. Ataque de pánico. Humor deprimido. Disminución de la libido.
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea. Letargia. Vértigo. Parestesia. Disgeusia	Afasia. Alteración de la memoria. Ataxia. Síncope. Trastornos del equilibrio. Trastornos sensoriales. Neuropatía periférica
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo. Conjuntivitis. Irritación ocular.	Agudeza visual disminuida. Diplopía.
Trastornos del laberinto y oídos			Vértigo. Dolor de oído.
Trastornos cardiacos			Angina inestable. Angina de pecho. Isquemia miocárdica. Fibrilación auricular. Arritmia. Taquicardia. Taquicardia sinusal. Palpitaciones.
Trastornos vasculares		Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda. Hipertensión. Petequias. Hipotensión. Rubor con sensación de calor. Sensación de frío periférico.
Trastornos mediastínicos, respiratorios y torácicos		Disnea. Epistaxis. Tos. Rinorrea.	Embolia pulmonar. Neumotórax. Hemoptisis. Asma. Disnea de esfuerzo.

  
 Andrea V. Argomedo  
 Farmacéutica  
 M.N. 15.272

  
 Marina P. de Henrich  
 Farmacéutica y Bioquímica  
 Directora Técnica  
 M.P. 11.526





Trastornos gastrointestinales	Diarrea. Vómitos. Náuseas. Estomatitis. Dolor abdominal.	Hemorragia gastrointestinal. Constipación. Dolor abdominal superior. Dispepsia. Fíatuiencia. Xerostomía.	Obstrucción intestinal. Ascitis. Enteritis. Gastritis. Disfagia. Dolor abdominal inferior. Esofagitis. Malestar abdominal. Reflujo gastroesofágico. Colitis. Hematoquesia.
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia. Alteraciones en las pruebas de función hepática.	Ictericia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodiseestesia palmo-plantar	Rash. alopecia. Eritema. Piel seca. Prurito. Hiperpigmentación cutánea. Rash macular. Descamación cutánea. Dermatitis. Trastornos de la pigmentación. Trastornos ungueales.	Úlcera cutánea. Rash. Urticaria. Reacción de fotosensibilidad. Eritema palmar. Hinchazón del rostro. Púrpura.
Trastornos músculo esquelético y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades. Dolor de espalda. Artralgia.	Hinchazón de las articulaciones. Dolor óseo. Dolor facial. Rigidez músculo esquelética. Debilidad muscular.
Trastornos urinarios y renales			Hidronefrosis. Incontinencia urinaria. Hematuria. Nicturia. Aumento de la creatinina sanguínea.
Trastornos mamarlos y del sistema reproductivo			Hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Fatiga. Astenia	Pírexia. Letargia. Edema periférico. malestar. Dolor torácico.	Edema. Escalofríos. Sintomatología gripal. Rigidez. Aumento de la temperatura corporal
Lesiones traumáticas intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos terapéuticos			Ampollas. Sobredosificación

### Capecitabina en terapia de combinación

La siguiente tabla recoge aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las reacciones adversas se han incorporado en el grupo de frecuencia apropiado (muy frecuente o frecuente) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de

Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

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. Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las reacciones adversas notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en los prospectos respectivos).

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

**Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuente Todos los grados</b>	<b>Frecuente Todos los grados</b>
Infecciones e infestaciones		Herpes zóster. Infección del tracto urinario. Candidiasis oral. Infección del tracto respiratorio superior. Rinitis. Gripe. + Infección .Herpes oral
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	+ Neutropenia. + Leucopenia. + Anemia. + Neutropenia febril. Trombocitopenia.	Depresión de la médula ósea. + Neutropenia febril
Trastornos del sistema Inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	Disminución del apetito	Hipopotasemia. Hiponatremia. Hipomagnesemia. Hipocalcemia. Hiperglucemia.
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño. Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del gusto. Parestesia y disestesia. Neuropatía periférica. Neuropatía periférica sensitiva. Disgeusia. Cefalea	Neurotoxicidad. Temblor. Neuralgia. Reacción de hipersensibilidad. Hipoestesia
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales. Sequedad de ojos. Dolor ocular. Alteración visual. Visión borrosa
Trastornos del laberinto y oídos		Zumbido en los oídos. Hipoacusia
Trastornos cardíacos		Fibrilación auricular. Isquemia cardíaca/infarto.

*AV*  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

*MP*  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores. Hipertensión. + Embolismo y trombosis	Rubor. Hipotensión. Crisis hipertensiva. Acaloramiento. Flebitis
Trastornos mediastínicos, respiratorios y torácicos	Dolor en la garganta. Disestesia faríngea	Hipo. Dolor faringolaríngeo. Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento. Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal. Ulceraación bucal. Gastritis. Distensión abdominal. Enfermedad del reflujo gastroesofágico. Dolor bucal. Disfagia. Hemorragia rectal. Dolor en el tracto inferior del abdomen. Disestesia oral. Parestesia oral. Hipoestesia oral. Molestia abdominal.
Trastornos hepato biliares		Función hepática alterada
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Alopecia. Alteración ungueal	Hiperhidrosis. Rash eritematoso. Urticaria. Sudores nocturnos.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia. Artralgia. Dolor en las extremidades.	Dolor en la mandíbula. Espasmos. Trismo. Debilidad muscular.
Trastornos urinarios y renales		Hematuria. Proteinuria. Disminución del aclaramiento de creatinina renal. Disuria.
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Pirexia. Debilidad. + Letargia. Intolerancia a la temperatura.	Inflamación de las mucosas. Dolor en las extremidades. Dolor. Escalofríos. Dolor torácico. Sintomatología gripal. + Fiebre. Reacciones relacionadas con la infusión. Reacción en el lugar de la inyección. Dolor en el lugar de la infusión. Dolor en el lugar de la inyección.
Lesiones traumáticas intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos terapéuticos		Contusión

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

**Experiencia post-comercialización**

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

*AV*  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

*Maria P. de Henrich*  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

Muy raras: Estenosis del conducto lagrimal.

Muy raras: Insuficiencia hepática y hepatitis colestásica.

Descripción de las reacciones adversas relevantes


Síndrome mano-pie: para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces por día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia, la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un grupo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1.000 mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces por día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

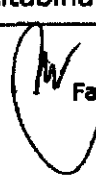
En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o en combinación, se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2.066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina (IC 85%: 201-288). Las siguientes covariables se asociaron con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie, que fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina (0,1\*kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente  $\geq 1$ ).

-Diarrea: la capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, que fue observado en más del 50% de los pacientes. Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino.

Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento en la dosis acumulada de capecitabina (0,1\*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

-Cardiotoxicidad: además de las reacciones adversas descritas en las tablas y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos Fase III y 5 ensayos Fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

siguientes reacciones adversas con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

-Encefalopatía: además de las reacciones adversas descritas y basándose en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descritos anteriormente se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. 4962-6666/2247

Hospital Dr. A. Posadas: Tel. 4654-6648 / 4658-7777.

### **PRESENTACIONES**

XITABIN® 150 mg: envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos

XITABIN® 500 mg: envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**


Consérvese a temperatura ambiente entre 15° y 30°C


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

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

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Béccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1643AVK)

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526

6683



**BIOPROFARMA S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.


Tei: (54-11) 4016-6200

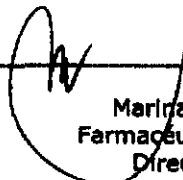
Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

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

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526



## PROYECTO DE RÓTULO

**XITABIN®**  
**CAPECITABINA 150 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**  
 Industria Argentina

**Condición de Expendio:** Venta Bajo Receta Archivada.  
**Contenido por unidad de venta:** 60 comprimidos recubiertos

### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

*Cada comprimido contiene:*

<b>Capecitabina</b> .....	<b>150 mg</b>
Lactosa monohidrato .....	8,5 mg
Croscarmelosa sódica .....	10,4 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	2,84 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	8,5 mg
Estearato de magnesio.....	2,84 mg
Povidona K30 .....	5,7 mg
Opadry II blanco.....	6,15 mg
Laca FD&C rojo N° 40.....	0,04 mg
Laca D&C amarillo N° 10 .....	0,12 mg

Lote

Vencimiento

**Consérvese a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.**

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688, Béccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1643AVK).

**BIOPROFARMA S.A.**  
 Terrada 1270 (C1416ARD)  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
 Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

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

*Av*  
 Andrea V. Argomedo  
 Farmacéutica  
 M.N. 15.272

*M*  
 Marina P. de Henrich  
 Farmacéutica y Bioquímica  
 Directora Técnica  
 M.P. 11.526



## PROYECTO DE RÓTULO

**XITABIN®**  
**CAPECITABINA 500 mg**

**Comprimidos Recubiertos**  
Industria Argentina

**Condición de Expendio:** Venta Bajo Receta Archivada.  
**Contenido por unidad de venta:** 120 comprimidos recubiertos

### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

*Cada comprimido contiene:*

<b>Capecitabina</b> .....	<b>500 mg</b>
Lactosa monohidrato .....	28,3 mg
Croscarmelosa sódica .....	34,6 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	9,45 mg
Celulosa microcristalina PH 101.....	28,3 mg
Estearato de magnesio.....	9,45 mg
Povidona K30 .....	18,9 mg
Opadry II blanco.....	20,5 mg
Laca FD&C rojo N° 40.....	0,12 mg
Laca D&C amarillo N° 10 .....	0,41 mg

Lote

Vencimiento

**Consérvese a temperatura ambiente entre 15° y 30°C**

Posología y Administración: Ver prospecto adjunto.

**MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469/71 esquina Uruguay 3688 ,  
Béccar, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1643AVK)

**BIOPROFARMA S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bloquímica.

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

*Av*  
Andrea V. Argomedo  
Farmacéutica  
M.N. 15.272

*M*  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bloquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11.526