

<div><div> </div><div></div>Producto: Capebina (Capecitabina 500 mg)</div>		
Presentación:	Comprimidos Recubiertos	
País/es:	Bolivia	
Material: Prospecto	Referencias (No imprimir Fieles)	
Medida: 360 x 250 mm	← Colas	
Código de Material Nuevo: 120777-00		
Código Visual: 8 - 12 - 36		
Código de Material Anterior: 125179-00		
Soporle: Según Especificación		
Gramaje: Según Especificación		
Color: Negro		
Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		
P01		Marca Registrada
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

Versión del proceso interno PO1

360 mm

<div><div> </div><div></div>Knight®</div>
Capebina® 500
Capecitabina 500 mg
VIA ORAL
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta médica.
Industria Argentina
FORMULA CUALICUANTITATIVA:
CAPEBINA® 500
Cada comprimido recubierto contiene:
Capecitabina500,00 mg
Celulosa microcristalina 101, Povidona K30, Croscarmelosa, Dióxido de Silicio coloidal, Talco, Estearato de Magnesio, Opadry blanco HP1185F28751, Amarillo FD&C N°6 L.A.c.s.
ACCION TERAPEUTICA: Antineoplásico.
CODIGO ATC: L01BC06
ADVERTENCIA:
INTERACCION ENTRE CAPEBINA Y WARFARINA
La Capecitabina puede interactuar con anticoagulantes derivados de la cumarina por vía oral (anticoagulantes como Warfarina y fenprocumon) y causar sangrado grave, en ciertos casos fatales. En algunos casos, este sangrado ha ocurrido hasta un mes después de la suspensión del tratamiento con Capecitabina, así como durante el tratamiento. Si usted está tomando un anticoagulante, debe controlar estrictamente sus valores de laboratorio (RIN, Tiempo de protrombina), a fin de ajustar convenientemente la dosis del anticoagulante. Contacte a su médico inmediatamente ante cualquier signo o sospecha (como heces negras) de sangrado.
INDICACIONES:
Cáncer Colorrectal: CAPEBINA® está indicada como agente único para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon (estadio C de Dukes), que han sido sometidos a una resección completa del tumor primario, cuando se prefiera el tratamiento con una fluoropirimidina sola. Capecitabina, no resultó inferior a 5-fluorouracil ni a la leucovorina (5-FU/LV) en relación a la sobrevida libre de enfermedad (SLE). Pese a que ni la Capecitabina o la terapia de combinación, prolongan la sobrevida general, la quimioterapia de combinación ha demostrado mejorar la sobrevida libre de la enfermedad, en comparación con 5-FU/LV. De todas maneras, los profesionales médicos deberán considerar estos resultados cuando prescriban Capecitabina como único agente en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon (estadio C de Dukes.). CAPEBINA® está indicada como tratamiento de primera línea de los pacientes con carcinoma colorrectal metastático, cuando se prefiere el tratamiento con una fluoropirimidina sola. No se ha demostrado un beneficio de la sobrevida sobre 5-FU/LV con la monoterapia de Capecitabina. La quimioterapia de combinación ha demostrado tener un beneficio de sobrevida en comparación con 5-FU/LV administrada en forma individual.
Cáncer de mama: CAPEBINA® en combinación con Docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático, luego de que no haya funcionado la quimioterapia con antraciclíνας previamente. La monoterapia con CAPEBINA® también está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastático resistente a Paclitaxel y a algún régimen de quimioterapia con antraciclíνας o resistente a Paclitaxel y, para aquellos que otro tratamiento con antraciclíνας no está indicado, (por ejemplo, pacientes que hayan recibido dosis acumulativas o equivalentes de 400,0 mg/m² de Doxorubicina o de equivalentes a la doxorubicina). La resistencia se define como una enfermedad progresiva mientras el paciente se encuentra en tratamiento, con o sin una respuesta inicial, o como una recaída dentro de los 6 meses de haber finalizado el tratamiento con un régimen adyuvante que contenga antraciclíνας.
ACCION FARMACOLOGICA: La Capecitabina es una Fluoropirimidina Carbamato con actividad antineoplásica. Es una pro-droga sistemática de administración oral de 5'-deoxy-5 fluorouridina (5'-DFUR) la cual es convertida a 5-fluorouracilo (5-FU). <i>In vitro</i> la Capecitabina es relativamente no citotóxica.
Mecanismo de acción: Las enzimas convierten la capecitabina en 5-fluorouracilo (5-FU) <i>in vivo</i> . Tanto las células normales como las tumorales metabolizan el 5-FU, transformándolo en 5-fluoro-2'-deoxiuridina monofosfato (FdUMP) y en 5-fluoridina trifosfato (FUTP). Estos metabolitos provocan lesiones celulares mediante 2 mecanismos diferentes. En primer lugar, el FdUMP y el cofactor folato, N ⁵⁻¹⁰ metilenotetrahidrofolato, se unen a la timidilato sintetasa (TS) para formar un complejo ternario de enlace covalente. Este enlace inhibe la formación del timidilato a

partir del 2'-deoxiuridilato. El timidilato es el precursor necesario de la timidina trifosfato, que cumple un papel esencial en la síntesis de ADN. De modo que la deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. En segundo lugar, las enzimas de transcripción nuclear, por error, pueden incorporar FUTP en lugar de uridina trifosfato (UTP) durante la síntesis de ARN. Este error metabólico puede interferir en el procesamiento del ARN y la síntesis proteica.

Farmacocinética: Absorción: Tras la administración oral de 1255 mg/m² (dos veces al día) a pacientes con cáncer, la capecitabina alcanzó niveles máximos en sangre a la hora y media (T_{max}), mientras que los niveles máximos en sangre (C_{max}) de 5-FU se registraron a las 2 horas. El alimento reduce tanto la velocidad como el nivel de absorción de la capecitabina disminuyendo la C_{max} y el ABC₀₋₆ en un 60% y un 35%, respectivamente. El alimento reduce también la C_{max} y el ABC₀₋₆ del 5-FU en un 43% y un 21%, respectivamente. El alimento demoró el Tmáx. del componente original y del 5-FU hasta una hora y media. Se evaluó la farmacocinética de Capecitabina y de sus metabolitos en alrededor de 200 pacientes con cáncer tratados con una dosis de 500 a 3500 mg/m²/día. Conforme a esta variación, la farmacocinética de Capecitabina y de su metabolito, 5'-DFUR, es proporcional a la dosis y no cambia con el tiempo. Sin embargo, los aumentos en el área bajo la curva (ABC) de la 5-DFUR y del 5-FU fueron mayores con el aumento de la dosis, y el ABC del 5-FU resultó un 34% mayor en el día 14 con respecto al día 1. La variabilidad entre los pacientes en el C_{max} y el ABC del 5-FU fue superior al 85%. Distribución: La unión de la capecitabina y de sus metabolitos a las proteínas plasmáticas es menor al 60% y no depende de la concentración. La capecitabina se une principalmente a la albúmina humana (en aproximadamente un 35%). Capecitabina, tiene un bajo potencial de interacciones farmacocinéticas relacionadas con la unión de fármacos a las proteínas plasmáticas.

Bioactivación y Metabolismo: La capecitabina es extensamente metabolizada enzimáticamente a 5-FU. En el hígado, una carboxilesterasa de 60 kDa hidroliza gran parte del compuesto para dar 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). Posteriormente, la citidina desaminasa, una enzima encontrada en la mayoría de los tejidos incluyendo tumores, convierte la 5'-DFCR en 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR). La timidina fosforilasa hidroliza entonces la 5'-DFUR para dar el fármaco activo 5'-FU. Muchos tejidos expresan la timidina fosforilasa. Algunos carcinomas humanos expresan esta enzima a mayores concentraciones que los tejidos normales circundantes. Tras la administración oral de Capecitabina, 7 días antes de la cirugía en pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue de 2,9 (en un rango entre 0,9 y 8,0). Estos valores no fueron evaluados en los pacientes con cáncer de mama ni comparados con la infusión de 5-FU.

Excreción: La Capecitabina y sus metabolitos se excretan predominantemente a través de la orina; el 95,5% de las dosis de Capacitabina administrada se recupera en la orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es la FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina. La vida media de eliminación (t_{1/2} en horas) de la Capecitabina y del 5-FU fue de alrededor de 0,75.

Efectos de la edad, el género, y la raza sobre la farmacocinética de la Capecitabina: Un análisis poblacional del conjunto de datos procedentes de dos grandes estudios controlados realizados en pacientes con cáncer colorrectal metastático (n=505) que fueron tratados con Capecitabina en dosis de 1250 mg/m² (dos veces al día) indica que el género (202 mujeres y 303 hombres) y la raza (455 pacientes de raza blanca/caucásicos, 22 de raza negra, y 28 pacientes de otras razas) no influyen en la farmacocinética de la 5'-DFUR, el 5-FU y la FBAL. La edad tampoco influye en la farmacocinética de la 5'-DFUR y el 5-FU en un rango entre los 27 y los 86 años de edad. Un aumento de la edad en un 20% se traduce en un aumento del 15% en el ABC de la FBAL. Tras la administración oral de 825 mg/m² de Capecitabina (dos veces al día) durante 14 días, los pacientes de origen japonés (n=18) registraron una C_{max} 36% menor y un ABC 24% menor para la Capecitabina que los pacientes de origen caucásico (n=22). Los pacientes de origen japonés también registraron una C_{max} 25% menor y un ABC 34% menor para la FBAL que los pacientes de origen caucásico. Se desconoce la importancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR, y 5-FU).

Efectos de la insuficiencia hepática: Capecitabina ha sido evaluado en 13 pacientes con disfunción hepática leve a moderada causada por metástasis hepática definida por el puntaje de compuestos que incluyen la bilirrubina, la AST/ALT y la fosfatasa alcalina tras la administración de una dosis única de Capecitabina de 1255 mg/m². Tanto el ABC₀₋₆ como la C_{max} de la Capecitabina mostraron un incremento del 60% en los pacientes con disfunción hepática en relación a los pacientes con una función hepática normal (n=14). El ABC₀₋₆ y la C_{max} del 5-FU no sufrieron alteraciones.

Deberá tenerse cuidado especial al administrar Capecitabina a pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Se desconoce cual es el efecto de la disfunción hepática sobre Capecitabina.

Efectos de la insuficiencia renal: Tras la administración de 1250 mg/m² de Capecitabina dos veces al día a pacientes con cáncer que habían desarrollado algún grado de insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina = 30 a 50 mL/min) y grave (depuración de creatinina <30 mL/min) mostraron una mayor exposición sistémica a la FBAL (85% y 258%) en el día 1, en comparación con los pacientes con una función renal normal (depuración de creatinina >80 mL/min). La exposición sistémica a la 5'-DFUR fue un 42% y un 71% mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente, que en los pacientes normales. La exposición sistémica a la capecitabina fue aproximadamente un 25% mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

Efectos de la Capecitabina sobre la farmacocinética de la Warfarina: En cuatro pacientes con cáncer, la administración crónica de Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día) con una dosis única de 20 mg de Warfarina, aumentó el ABC de la S-Warfarina en un 57% y redujo su depuración en un 37%. En estos 4 pacientes, el ABC basal corregido del INR aumentó 2,8-veces, y el valor promedio máximo del INR se incrementó en un 91%**Efectos de la Capecitabina sobre la farmacocinética del Docetaxel y viceversa:** Un estudio de fase 1 que evaluó el efecto de Capecitabina en la farmacocinética de Docetaxel y el efecto de Docetaxel en la farmacocinética de Capecitabina fue conducido en 26 pacientes con tumores sólidos. Capecitabina no tuvo efecto alguno en la farmacocinética del Docetaxel (C_{max} y ABC) y el Docetaxel no afectó la farmacocinética de la Capectabina ni del 5-FU, precursor de la 5'-DFUR.

DOSIS Y ADMINISTRACION:

Los comprimidos CAPEBINA® deberán ingerirse enteros con agua dentro de los 30 minutos posteriores a una comida.

Monoterapia (Cáncer Colorrectal Matastático, Terapia Adyuvante para el Cáncer Colorrectal, Cáncer de Mama Metastático)

La dosis recomendada de Capebina es de 1250 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día (mañana y tarde; equivalente a una dosis total diaria de 2500 mg/m²) durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana, en ciclos de 3 semanas (ver Tabla 1). En pacientes con cáncer de colon (estadio C de Dukes) la terapia adyuvante se recomienda por un total de 6 meses [es decir, CAPEBINA 1250 mg/m² adminstrado por vía oral dos veces al día durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana, en ciclos de 3 semanas, por un total de 8 ciclos (24 semanas)].

Tabla 1 – Dosis de Capecitabina calculada de acuerdo con el área de superficie corporal

Nivel de dosis: 1250 mg/m²	Nro de comprimidos a ingerir con cada dosis (mañana y tarde)	
Área desuperficie(m²)	Dosis total diaria(mg)	500mg
≤ 1.25	3000	3
1.26-1.37	3300	3
1.38-1.51	3600	3
1.52-1.65	4000	4
1.66-1.77	4300	4
1.78-1.91	4600	4
1.92-2.05	5000	5
2.06-2.17	5300	5
≥ 2.18	5600	5

**Dosis total diaria dividida por 2 para permitir dosis iguales durante la mañana y la tarde.*

En combinación con Docetaxel (Cáncer de Mama Metastático)
En combinación con Docetaxel, la dosis recomendada de Capebina es de 1250 mg/m² administrados durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana, en combinación con Docetaxel (75 mg/m²) como una infusión intravenosa de 1 hora, cada 3 semanas. La pre-medicación, de acuerdo con el prospecto de Docetaxel, deberá iniciarse antes de la administración de Docetaxel en los pacientes que reciban la terapia combinada de Capebina + Docetaxel. La Tabla 1 muestra la dosis diaria total de Capebina por área de superficie corporal, y el número de comprimidos que deberán ingerirse con cada dosis.

CONTRAINDICACIONES:

CAPEBINA® esta contraindicado en pacientes quienes tienen una conocida hipersensibilidad a la Capecitabina o a cualquiera de sus componentes. Capebina esta contraindicada en pacientes con conocida hipersensibilidad al 5-fluorouracilo. CAPEBINA® esta contraindicado en pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). CAPEBINA® esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina basal por debajo de 30ml/min).

Guía para el control y manejo de dosis:

General: Las dosis de **CAPEBINA®** podrán individualizarse para

optimizar el control del medicamento por parte del paciente. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la posible toxicidad, y las dosis de Capebina deberán modificarse para cada paciente en particular de acuerdo con la tolerancia al tratamiento La toxicidad producida por la administración de **CAPEBINA®**, puede controlarse mediante un tratamiento sintomático, interrupciones de la dosis y ajustes de creatinina = 30 a 50 mL/min). Una vez que se ha reducido la dosis, no debería aumentarse de nuevo. Las dosis de **CAPEBINA®** que fueron omitidas por razones de toxicidad no podrán reemplazarse ni recuperarse, sino que el paciente deberá reanudar los ciclos de tratamiento planificados. La dosis de fenitoina y la dosis de anticoagulantes derivados de la cumarina podrán reducirse cuando cualquiera de estos medicamentos fuera administrado en forma concomitante con **CAPEBINA®**.**Monoterapia (Cáncer Colorrectal Metastático, Terapia Adyuvante para el Cáncer Colorrectal, Cáncer de Mama Metastático)**
El esquema de modificación de dosis de Capebina que se describe a continuación (ver Tabla 2) es el recomendado para manejar las reacciones adversas.

Tabla 2 - Esquema recomendado para modificar las dosis de Capecitabina

Grados de Toxicidad del NCIC*	Durante el transcurso de la terapia	Ajuste de dosis para el periodo siguiente (% dedosis inicial)
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
-1ª aparición	Interrumpir hasta alcanzar grado 0-1	100%
-2ª aparición		75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición	Discontinuar el tratamiento en forma permanente	-
Grado 3		
-1ª aparición	Interrumpir hasta alcanzar grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Discontinuar el tratamiento en forma permanente	-
Grado 4		
-1ª aparición	Discontinuar en forma permanente, o si el médico considera que es mejor para el pacientecontinuar con el tratamiento, interrumpir hasta alanzar grado 0-1	50%

**A excepción del Síndrome mano-pie, se emplearon los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC)*

En combinación con Docetaxel (Cáncer de Mama Metastático)

Las modificaciones de las dosis de Capebina por toxicidad deberían realizarse de acuerdo con la Tabla 2 antes detallada. Si al comienzo de un ciclo de terapia es necesario retrasar el tratamiento, ya sea debido a Capebina o al Docetaxel, entonces la administración de ambos agentes deberá retrasarse hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de ambas drogas. El esquema de reducción de la dosis de Docetaxel, cuando se utiliza en combinación con Capebina para el tratamiento del cáncer de mama metastático, se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3 - Esquema de Reducción de la Dosis de Docetaxel cuando se utiliza en Combinación con CAPEBINA®

Grados de Toxicidad del NCIC*	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudarlo con la dosis originalde75mg/m de Docetaxel.	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudarlo con dosis de 55 mg/m² de Docetaxel.	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel
2ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar grado 0-1; reanudarlo con dñsis de 55 mg/m de Docetaxel.	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel	-

3ª aparición	Discontinuar el tratamiento con Docetaxel	-	-
--------------	---	---	---

**A excepción del Síndrome mano-pie, se emplearon los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC).*

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Generales: Los pacientes que reciben terapia con **CAPEBINA®** deben ser monitoreados por un médico con experiencia en la administración de agentes quimioterapéuticos indicados para el cáncer. 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: **CAPEBINA®** puede producir diarrea, en ocasiones severa. Los pacientes con diarrea severa deben ser cuidadosamente monitoreados y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaron a deshidratarse. En 875 pacientes con cáncer colorrectal o de mama metastásico que recibieron monoterapia con Capecitabina, el tiempo promedio hasta el primer episodio de diarrea de grado 2 a 4 fue de 34 días (rango de 1 a 369 días). La duración promedio de la diarrea de grado 3 a 4 fue de 5 días. El Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC) define a 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. Si se presentase diarrea de grado 2, 3 o 4, deberá interrumpirse la administración de Capecitabina de inmediato hasta que la diarrea se resuelva o disminuya en intensidad hasta un grado 1. Luego de la recurrencia de diarrea de grado 2 o de cualquier episodio de diarrea de grado 3 o 4, deberán reducirse las dosis subsiguientes de Capecitabina Se recomienda emplear los tratamientos anti diarreicos estándar (ej. Loperamida). Se han reportado casos de enterocolitis necrotizante (tiflitis).

Coagulopatía: Los pacientes que reciban terapia concomitante con Capecitabina y anticoagulantes derivados de la cumarina por vía oral, deberán controlar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y la dosis de anticoagulante deberá ser ajustada convenientemente

Cardiotoxicidad: La cardiotoxicidad observada con Capecitabina, incluye isquemia/infarto de miocardio, angina, disritmias, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, cambios electrocardiográficos, y cardiomiopatía. Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa:
Rare vez, los efectos de una toxicidad severa e inesperada (como estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociados con el 5-fluorouracilo, han sido atribuidos a la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Por consiguiente, no puede descartarse completamente una relación entre la disminución de los niveles de DPD y el aumento de los efectos tóxicos potencialmente fatales del 5-fluorouracilo.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal moderada en el registro basal deberá reducirse la dosis. Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada en el registro basal deberán ser cuidadosamente monitoreados para detectar las reacciones adversas. Se recomienda la interrupción inmediata de la terapia y el subsiguiente ajuste de la dosis si un paciente desarrolla un evento adverso de grado 2 a 4, según se indica en la Tabla 2. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina = 30 a 50 mL/min) y grave (depuración de creatinina <30 mL/min) mostraron un mayor grado de exposición a la Capecitabina, al 5-DFUR, y FBAL que aquellos con una función renal normal

Embarazo: **CAPEBINA®** puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La Capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los ratones y mortalidad embrionaria en los monos cuando se administró durante la organogénesis. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente quedase embarazada durante el tratamiento con **CAPEBINA®**, deberá ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

Síndrome mano-pie: El síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia) es una toxicidad cutánea. El tiempo promedio para el inicio del evento fue de 79 días (rango de 11 a 360 días), con un rango de severidad que estuvo entre los grados 1 a 3, para los pacientes con enfermedad metastásica que recibieron monoterapia con Capecitabina. El grado 1 del síndrome de mano-pie se caracteriza por cualquiera de los siguientes síntomas: entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, inflamación dolorosa o eritema de manos y/o pies y/o malestar que no interfiere con las actividades normales. El grado 2, se define como eritema doloroso e inflamación de manos y/o pies y/o malestar que afecta las actividades diarias del paciente. El grado 3, se define como la descamación húmeda, ulceración, ampollas o dolor intenso de manos y/o pies, y/o malestar severo

que hace que el paciente no sea capaz de trabajar o realizar sus actividades diarias. Si se presenta síndrome de mano-pie grado 2 ó 3, deberá interrumpirse la administración de **CAPEBINA®**, hasta que el evento se resuelva o disminuya en intensidad hasta el grado 1. Después de la aparición del síndrome mano-pie grado 3, las dosis subsucescentes de **CAPEBINA®** deberán disminuirse

Hiperbilirrubinemia: En 875 pacientes con cáncer colorrectal o de mama metastásico que recibieron al menos una dosis de Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día) como monoterapia durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana, ocurrió hiperbilirrubinemia de grado 3 (1,5-3 x ULN) en el 15,2% (n=133) en los pacientes, e hiperbilirrubinemia de grado 4 (>3 x ULN) en el 3,9% (n=34) de los pacientes. Entre los 566 pacientes con presencia de metástasis hepática basal y los 309 pacientes sin metástasis hepática basal, ocurrió hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 en el 22,8% y el 12,3%, respectivamente. De los 167 pacientes con hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4, el 18,6% (n=31) también presentaron niveles elevados post-basales (grados 1 al 4, sin elevaciones en la línea basal) en la fosfatasa alcalina, y el 27,5% (n=46) presentaron niveles elevados post-basales en las transaminasas en cualquier momento (no necesariamente concurrentes). La mayoría de estos pacientes, el 64,5% (n=20) y el 71,7% (n=33), presentaban metástasis hepática en la línea basal. Además, el 57,5% (n=96) y el 35,3% (n=59) de los 167 pacientes presentaban niveles elevados (grados 1 a 4) tanto en la línea basal y post-basal, en la fosfatasa alcalina o transaminasas, respectivamente. Solamente el 7,8% (n=13) y el 3,0% (n=5) presentaban elevaciones de grado 3 o 4 en los valores de fosfatasa alcalina o transaminasas. Entre los 596 pacientes tratados con Capecitabina como terapia de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico, la incidencia de hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 fue similar a los datos generales de seguridad procedentes de los estudios clínicos de monoterapia con Capecitabina. El tiempo promedio para el inicio de la hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 en la población con cáncer colorrectal fue de 64 días, y el valor promedio de bilirrubina total aumentó de 8 µm/L (en la línea basal) a 13 µm/L durante el tratamiento con Capecitabina. De los 136 pacientes con cáncer colorrectal que presentaban hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4, 49 pacientes habían registrado hiperbilirrubinemia de grado 3 o 4 en su última medición; y 46 de estos pacientes tenían metástasis hepática en la línea basal. Entre los 251 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron una combinación de Capecitabina y Docetaxel, se observó hiperbilirrubinemia de grado 3 (1,5 a 3 x ULN) en el 7% (n=17) e hiperbilirrubinemia de grado 4 (>3 x ULN) en el 2% (n=5).

Si se registrasen elevaciones de grado 3 a 4 en los niveles de bilirrubina relacionadas con la droga, debería interrumpirse de inmediato la administración de Capecitabina hasta que los niveles disminuyan a ≤ 3,0 X ULN

Trastornos hematológicos: De los 875 pacientes con cáncer colorrectal o de mama metastásico que recibieron una dosis de 1250 mg/m² administrada dos veces al día como monoterapia durante 2 semanas, seguida por un período de descanso de una semana, el 3,2%, 1,7%, y 2,4% de los pacientes presentaban neutropenia, trombocitopenia, o disminuciones en los niveles de hemoglobina de grado 3 o 4, respectivamente. De los 251 pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron una dosis de Capecitabina en combinación con docetaxel, el 68% presentaban neutropenia de grado 3 o 4, el 2.8% trombocitopenia de grado 3 o 4, y el 9.6% presentaban anemia de grado 3 o 4. Los pacientes con un recuento de neutrófilos en la línea basal de <1.5 x 10⁹/L y/o un recuento de trombocitos de <100 x 10⁹/L, no deberían recibir tratamiento con Capecitabina. Si cualquier análisis de laboratorio no programado que se realice durante el ciclo de tratamiento mostrara una toxicidad hematológica de grado 3 o 4, debería interrumpirse el tratamiento con Capecitabina.

Pacientes ancianos: Los pacientes de ≥80 años de edad pueden experimentar una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4. Los médicos deben monitorear cuidadosamente los efectos de **CAPEBINA®** en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con disfunción hepática leve a moderada causada por metástasis hepática, deben ser cuidadosamente monitoreados cuando se les administra Capecitabina. Se desconoce cual es el efecto de la disfunción hepática sobre la disposición de Capecitabina.

Carcinogénesis, mutagénesis y daño a la fertilidad. No se han realizado estudios a largo plazo a fin de evaluar el potencial carcinogénico de la Capecitabina.

La Capecitabina no fue mutagénica *in vitro* en bacterias o células mamarias. La Capecitabina fue clastogénica *in vitro* en linfocitos sanguíneos humanos pero no fue clastogénica *in vivo* en médula ósea de ratón. El Fluorouracilo causa anomalíadas cromosómicas en los micronúcleos de ratones en pruebas realizadas *in vivo*. La Capecitabina demostró disminuir la fertilidad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Anticoagulantes: Se reportaron parámetros de coagulación alterados y/o sangrado, en pacientes que recibían Capecitabina

en forma concomitante con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina y fenprocumón. Estos eventos ocurrieron hasta varios meses después de iniciada la terapia con Capecitabina, y en ciertos casos dentro del primer mes después de finalizada la misma. Dichos eventos ocurrieron en pacientes con o sin metástasis en hígado. En un estudio de interacción farmacológica en el que se administró una dosis única de warfarina, se observó un aumento significativo en el ABC promedio de la S-warfarina.

El valor máximo de INR aumentó un 91%. Esta interacción es probable debido a una inhibición del citocromo P450 2C9 por parte de la Capecitabina y/o sus metabolitos.

Fenitoína: El nivel de fenitoína deberá ser cuidadosamente monitoreado en los pacientes tratados con Capecitabina, y podrá requerirse una reducción de la dosis de fenitoína. Los informes de post-comercialización indican que algunos pacientes tratados con Capecitabina y fenitoína presentaron toxicidad asociada con niveles elevados de fenitoína. No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con fenitoína, pero se considera que el mecanismo de acción es la inhibición del sistema de la isoenzima CYP2C9 por parte de la Capecitabina y/o sus metabolitos.

Leucovorina: La concentración del 5-fluorouracilo aumenta y su toxicidad puede verse incrementada por la leucovorina. Se han reportado muertes por enterocolitis severa, diarrea, y deshidratación, en pacientes ancianos que recibían leucovorina y fluorouracilo en forma semanal.

Sustratos del CYP2C9: A excepción de la warfarina, no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica entre Capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Deberá tenerse un cuidado especial cuando Capecitabina se administra en forma conjunta con un sustrato del CYP2C9.

REACCIONES ADVERSAS:

Tratamiento adyuvante de cáncer de colon: La Tabla 4 presenta las reacciones adversas que ocurren en ≥5% de los pacientes que participaron en un estudio de fase 3 realizado con pacientes con cáncer de colon en estadio C de Dukes, que recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio y por lo menos tuvieron una evaluación de seguridad. Un total de 995 pacientes fueron tratados con 1250 mg/m² (dos veces al día) de Capecitabina, administrados durante 2 semanas, seguido por un período de descanso de 1 semana, y 974 pacientes recibieron 5-FU y leucovorina (20 mg/m² de leucovorina IV seguido por 425 mg/m² IV en bolo de 5-FU en los días 1 al 5, cada 28 días). La duración promedio del tratamiento fue de 164 días para los pacientes tratados con capecitabina y de 145 días para los pacientes tratados con 5-FU/LV. Un total de 112 (11%) y 73 (7%) pacientes tratados con Capecitabina y 5-FU/LV, respectivamente, discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Se registraron 18 muertes por diversas causas, que ocurrieron durante el estudio o dentro de los 28 días posteriores a la administración de la droga bajo estudio: 8 (0,8%) pacientes fueron aleatorizados para recibir Capecitabina y 10 (1.0%) para recibir 5-FU/LV.

La Tabla 5 muestra las anomalidades de laboratorio de grado 3-4 que ocurrieron en ≥1% de los pacientes que participaron en un estudio de fase 3 realizado con pacientes con cáncer de colon en estadio C de Dukes, que recibieron al menos una dosis de la medicación en estudio y por lo menos tuvieron una evaluación de seguridad.

Tabla 4 - Porcentaje de Incidencia de Reacciones Adversas Reportadas en ≥5% de los Pacientes Tratados con CAPECITABINA o 5-FU/LV como Terapia Adyuvante para el Cáncer de Colon (Población de Seguridad)

	Terapia adyuvante para el cáncer de colon (N=1969)			
	CAPECITABINA (N=995)		5-FU/LV (N=974)	
Sistema de clasificación de órganos / Evento adverso	Todos los Grados	Grado 3/4	Todos los Grados	Grado 3/4
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	47	12	65	14
Náuseas	34	2	47	2
Estomatitis	22	2	60	14
Vómitos	15	2	21	2
Dolor abdominal	14	3	16	2
Constipación	9	-	11	<1
Dolor en el tracto superior del abdomen	7	<1	7	<1
Dispepsia	6	<1	5	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome mano-pie	60	17	9	<1
Alopecia	6	-	22	<1
Rash	7	-1	8	-
Eritema	6	-	5	<1
Trastornos generales y alteración en el lugar de la administración				
Fatiga	16	<1	16	1
Pirexia	7	<1	9	<1
Astenia	10	<1	10	1
Letargia	10	<1	9	<1
Trastornos del sistema nervioso				
Mareo	6	<1	6	-
Cefalea	5	<1	6	<1
Disgeusia	6	-	9	-
Trastornos metabólicos y nutricionales				

Anorexia	9	<1	11	<1
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5	<1	6	<1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2	<1	8	5
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Epistaxis	2	-	5	-

Tabla 5 - Porcentaje de Incidencia de las Anormalidades de Laboratorio de Grado 3/4 Reportadas en ≥1% de los Pacientes Tratados con CAPECITABINA en Monoterapia para el Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Colon (Población de seguridad)

Evento Adverso	CAPECITABINA (n=995) Grado 3/4 %	IV 5-FU/LV (n=974) Grado 3/4 %
Niveles aumentados de ALAT (SGPT) Niveles aumentados de calcio	1.6 2.3	0.6 2.2
Niveles reducidos de calcio Niveles reducidos de hemoglobina	1.0 13.0	1.2 13.0
Niveles reducidos de linfocitos Niveles reducidos de neutrófilos*	2.2 2.4	26.2 26.4
Niveles reducidos de neutrófilos /granulocitos	1.0 2.0	0.7 6.3

*La incidencia de anomalidades de grado 3/4 en los glóbulos blancos fue de 1,3% en el brazo de Capecitabina y de 4,9% en el brazo de 5-FU/LV aplicado por vía intravenosa.

Cáncer colorrectal metastásico:

Monoterapia

La Tabla 6 muestra las reacciones adversas que se presentaron en ≥5% de los pacientes que participaron en los dos estudios fase 3 de cáncer colorrectal metastático en primera línea. Un total de 596 pacientes con cáncer colorrectal metastásico fueron tratados con 1250 mg/m² (dos veces al día) de Capecitabina, administrados durante 2 semanas, seguidos por un período de descanso de 1 semana, y 593 pacientes fueron tratados con 5-FU y leucovorina en el régimen de la Clínica Mayo (20 mg/ m² de leucovorina por vía IV seguidos por 425 mg/m² 5-FU en bolo por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días). En la población incluida en el estudio la duración promedio del tratamiento fue de 139 días para los pacientes tratados con Capecitabina y de 140 días para los tratados con 5-FU/LV. Un total de 78 (13%) y 63 (11%) pacientes tratados con Capecitabina y 5-FU/LV, respectivamente, discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas/enfermedad intercurrente. Se registraron 82 muertes por causas diversas tanto durante el estudio como dentro de los 28 días posteriores a la administración de la droga en estudio: 50 (8,4%) aleatorizados para recibir Capecitabina y 32 (5,4%) aleatorizados para recibir 5-FU/LV.

Tabla 6 Ensayos intergrupales de fase 3 para el tratamiento del cáncer colorrectal: Porcentaje de incidencia de reacciones adversas en ≥ 5% de los pacientes

Evento adverso	CAPECITABINA (n=596)			5-FU/LV (n=593)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
Cantidad de pacientes comun > evento adverso	96	52	9	94	45	9
Sistema de clasificación de órganos /Evento adverso						
GI						
Diarrea	55	13	2	61	10	2
Náuseas	43	4	-	51	3	<1
Vómitos	27	4	<1	30	4	<1
Estomatitis	25	2	<1	62	14	1
Dolor abdominal	35	9	<1	31	5	-
Trastorno de la Motilidad Gastrointestinal	10	<1	-	7	<1	-
Constipación	14	1	<1	17	1	-
Malestar oral	10	-	-	10	-	-
Inflamación del tracto GI superior	8	<1	-	10	1	-
Hemorragia Gastrointestinal	6	1	<1	3	1	-
Ileo	6	4	1	5	2	1

Piel y tejido subcutáneo	54	17	NA	6	1	NA
Síndrome mano-pie	2	1	-	26	1	-
Dermatitis	7	<1	-	5	-	-
Decoloración de la piel						
Alopecia	7	-	-	21	<1	-

Generales						
Fatiga/Debilidad	42	4	-	46	4	-
Pirexia	18	1	-	21	2	-
Edema	15	1	-	9	1	-
Dolor	12	1	-	10	1	-
Dolor torácico	6	1	-	6	1	<1
Neurológicos						
Neuropatía Sensorial Periférica	10	-	-	4	-	-
Cefalea	10	1	-	7	2	-
Mareo*	8	<1	-	8	<1	-
Insomnio	7	-	-	7	-	-
Alteración del gusto	6	1	-	11	<1	1

Metabólicos						
Disminución del apetito	26	3	<1	31	2	<1
Deshidratación	7	2	<1	8	3	1
Oculares						
Irritación ocular	13	-	-	10	<1	-
Visión anormal	5	-	-	2	-	-
Respiratorios						

Disnea	14	1	-	10	<	1
Tos	7	<1	1	8	1	-
Trastorno faringeo	5	-	-	5	-	-
Epistaxis	3	<1	-	6	-	-
Dolor de garganta	2	-	-	6	-	-
Músculo-esqueléticos						
Dolor de espaldas	10	2	-	9	<	-
Artralgia	8	1	-	6	1	-
Vasculares Trombosis venosa	8	3	<1	6	2	-

Psiquiátricos						
Alteración del estado de ánimo	5	-	-	6	<	-
Depresión	5	-	-	4	1	-
Infecciones Virales	5	<1	-	5	<	-

Hematológicos y Linfáticos						
Anemia	80	2	<1	79	1	<1
Neutropenia	13	1	2	46	8	13
Hepatobiliares Hiperbilirrubinemia	48	18	5	17	3	3

– No observados

* No se incluye el vértigo

NA = No Aplicable

Cáncer de mama:

En combinación con Docetaxel

Los siguientes datos se proporcionan en la Tabla 7 y en la Tabla 8 para el estudio de Capecitabina en combinación con docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico. En el brazo de Capecitabina en combinación con docetaxel, el tratamiento consistió en la administración de 1250 mg/m² de Capecitabina por vía oral (dos veces al día) como terapia intermitente (2 semanas de tratamiento seguidos por una semana de descanso) durante al menos 6 semanas, mientras que el docetaxel se administró en una infusión intravenosa de 1 hora en dosis de 75 mg/m² el primer día de cada ciclo de 3 semanas, durante al menos 6 semanas. En el brazo de monoterapia, el docetaxel se administró en una infusión intravenosa de 1 hora en una dosis de 100 mg/m² el primer día de cada ciclo de 3 semanas, durante al menos 6 semanas. La duración promedio del tratamiento fue de 129 días en el brazo de tratamiento combinado, y de 98 días en el brazo de monoterapia. Un total de 66 pacientes (26%) que recibieron el tratamiento combinado y de 49 (19%) pacientes que recibieron el tratamiento de monoterapia abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas. El porcentaje de pacientes que requirió una reducción en las dosis a causa de las reacciones adversas fue del 65% en el brazo de tratamiento combinado y del 36% en el brazo de monoterapia. El porcentaje de pacientes que debió interrumpir el tratamiento debido a las reacciones adversas en el brazo de tratamiento combinado fue del 79%. Las interrupciones en el tratamiento fueron parte del esquema de modificación de dosis para el brazo de terapia combinada, pero no para los pacientes tratados con monoterapia de docetaxel.

Tabla 7 - Porcentaje de incidencia de eventos adversos que se consideran relacionados o no relacionados con el tratamiento en ≥ 5% de los pacientes que participaron en el estudio combinado con Capecitabina + Docetaxel vs. Docetaxel en monoterapia

Evento Adverso	Capecitabina1250mg/m ² /dos tomas diarias con Docetaxel 75mg/m ² /3 semanas (n=251)			Docetaxel 100mg/m ² /3 semanas (n=255)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
Cantidad de pacientes con al menos un evento adverso	99	76.5	29.1	97	57.6	31.8
Sistema de clasificación de órganos/Evento adverso						
GI						
Diarrea superior	67	14	<1	48	5	<1
Estomatitis	67	17	<1	43	5	-
Náuseas	45	7	-1	36	2	-
Vómitos	35	4	-	24	2	-
Constipación	20	2	<1	18	-	-
Dolor abdominal	30	<3	-	24	2	-
Dispepsia	14	-	-	8	1	-
	6	<1	-	5	-	-

Piel y tejido subcutáneo						
Síndrome mano-pie	63	24	NA	8	1	NA
Alopecia	41	6	-	42	7	-
Trastornos en las uñas						
Dermatitis	14	2	-	15	-	-
Rash eritematoso	8	-	-	11	1	-
Decoloración de la uñas	9	<1	-	5	-	-
Oncilólisis	6	-	-	4	<1	-
Prurito	5	1	-	5	1	-
	4	-	-	5	-	-

Generales						
Pirexia	28	2	-	34	2	-
Astenia	26	4	<1	25	6	-
Fatiga	22	4	-	27	6	-
Debilidad	16	2	-	11	2	-
Dolor en las extremidades	13	<1	-	13	2	-
Letargia	7	-	-	6	2	-
Dolor	7	<1	-	5	1	-
Dolor torácico (no cardíaco)	4	<1	-	6	2	-
Síntomatología gripal	5	-	-	5	-	-

Neurológicos						
Alteración del gusto						
Cefalea	16	<1	-	14	<1	-
Parestesia	15	3	-	15	2	-
Epistaxis	12	<1	-	16	1	-
Mareo	12	-	-	8	<1	-
Insomnio	8	-	-	10	<1	-
Neuropatía periférica	6	-	-	10	1	-
Hipoestesia	4	<1	-	8	<1	-

Metabólicos						
Anorexia	13	1	-	11	<1	-
Disminución del apetito	10	-	-	5	-	-
Disminución del peso	7	-	-	5	-	-
Deshidratación	10	2	-	7	<1	<1

Oculares						
Aumento del lagrimeo	12	-	-	7	<1	-
Conjuntivitis	5	-	-	4	-	-
Irritación ocular	5	-	-	1	-	-

Músculo-esqueléticos						
Artralgia	15	2	-	24	3	-
Mialgia	15	2	-	25	2	-
Dolor de espalda	12	<1	-	11	3	-
Dolor óseo	8	<1	-	10	2	-

Cardiacos						
Edema	33	<2	-	34	<3	1
Hematológicos						
Fiebre neutropénica	16	3	13	21	5	16

Respiratorios						
Candidiasis oral	14	2	<1	16	2	-
Infección del tracto urinario	13	1	-	22	<1	-
Dolor de garganta	12	1	-	11	<1	-
Epistaxis	7	<1	-	6	-	-
Rinorrea	5	-	-	3	-	-
Efusión pleural	2	1	-	7	4	-

Infecciones						
Candidiasis oral	7	<1	-	8	<1	-
Infección del tracto urinario	6	<1	-	4	-	-
Tracto respiratorio superior	4	-	-	5	1	-
Vasculares	5	-	-	5	-	-
Ruor con sensación de calor						
Linfoedema	3	<1	-	5	1	-
Psiuátricos						
Depresión	5	-	-	5	1	-

Ajuste de la dosis inicial en pacientes especiales:

Daño hepático: En pacientes con disfunción hepática leve a moderada ocasionada por metástasis hepática, no es necesario ajustar la dosis inicial, de cualquier manera los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados. No se han estudiado pacientes con disfunción hepática severa.

Daño renal: no se poseen datos suficientes relacionados con pacientes con daño renal como para proveer recomendaciones de ajuste.

Pacientes geridríticos: no se dispone de datos suficientes como para proveer recomendaciones de ajuste.