

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CAPECITABINA 500 mg
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 12 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	HEMO-DIAGNOSTICA s.r.l., Italia.
Fabricante, país:	INTERMED, India.
Número de Registro Sanitario:	M-15-074-L01
Fecha de Inscripción:	4 de mayo de 2015
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Capecitabina	500,0 mg
Lactosa monohidratada	27,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Capecitabina se indica como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico cuando se prefiere el tratamiento de terapia con fluoropirimidina sola.

Capecitabina se indica en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario metastásico, después del fallo o antes de la quimioterapia conteniendo antraciclina.

La monoterapia con Capecitabina también se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer mamario metastásico, resistente tanto al paclitaxel como a un régimen de quimioterapia conteniendo antraciclina o resistencia al paclitaxel y para los cuales no se indique terapia subsiguiente con antraciclina, por ejemplo, pacientes que hayan recibido dosis acumulativas de 400 mg/m² de doxorubicina o equivalente a doxorubicina. La resistencia se define como progreso de la enfermedad mientras se esté en tratamiento, con o sin respuesta inicial, o recaída dentro de los 6 meses de completar el tratamiento con un régimen adyuvante conteniendo antraciclina.

Contraindicaciones:

Capecitabina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al 5-fluorouracilo. Capecitabina está contraindicada en pacientes con deficiencia conocida a dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Capecitabina también está contraindicada en pacientes con deficiencia renal severa (aclaramiento de la creatinina por debajo de 30 mL/min [Cockcroft y Gault]).

Pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenias graves.

Pacientes con Insuficiencia hepática grave.

Contiene lactosa no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Pacientes de edad avanzada.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Precauciones Especiales:

Antes del tratamiento con Capecitabina asegúrese que su médico conoce si usted

Tiene enfermedades hepáticas o renales.

Tiene o ha tenido otras enfermedades, tales como problemas cardiacos o dolor en el pecho.

Tiene enfermedades cerebrales.

Tiene desbalance de calcio.

Tiene diabetes.

Efectos indeseables:

Diarrea, náusea, vómito, estomatitis (dolor en la boca y la garganta) y dolor abdominal.

Reacciones de la piel en las manos y los pies (cosquilleo en las palmas de las manos o plantas de los pies).

Piel seca, erupción, prurito, inflamación o enrojecimiento.

Cansancio.

Pérdida del apetito (anorexia).

Estos efectos adversos pueden ser severos; por lo tanto, es importante siempre contactar con su médico inmediatamente cuando experimente un efecto adverso.

Deje de tomar Capecitabina inmediatamente y contacte con su médico si experimenta cualquiera de estos síntomas: Diarrea, Vómito, Náusea, Estomatitis, Reacciones de la Piel de Manos y Pies, Fiebre o Infección, Dolor en el pecho.

Posología y método de administración:

La dosis recomendada de Capecitabina es 1250 mg/m² administrados por vía oral dos veces al día (mañana y tarde; equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m²) por 2 semanas, seguidas por un período de descanso de 1 semana, administrados como ciclos de 3 semanas. Las tabletas de Capecitabina deben tragarse con agua dentro de los 30 minutos después de la comida.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Capecitabina tiene un bajo potencial de interacciones farmacocinéticas por la baja unión a proteína sérica y la ausencia de efectos (inducción o inhibición) de la capecitabina y sus metabolitos en las isoenzimas CYP450 *in vitro* o *in vivo* en animales.

Uso en Embarazo y lactancia:

No hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas que usen Capecitabina. Si el fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras recibe este fármaco, la paciente debe estar advertida del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas que eviten el embarazo mientras reciban tratamiento con Capecitabina.

Debido a que muchos fármacos se excretan por la leche materna humana y debido al potencial de reacciones adversas serias para los lactantes por la Capecitabina, debe tomarse la decisión si discontinuar la lactancia o el fármaco, tomando en consideración la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No presenta.

Sobredosis:

Las manifestaciones de sobredosis aguda incluyen náusea, vómito, diarrea, mucositis, irritación y sangramiento gastrointestinal y depresión de médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia habitual y medidas de soporte para prevenir sus posibles complicaciones.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción: La capecitabina es un derivado carbamato de la fluoropirimidina, el cual fue diseñado como agente citotóxico tumor-selectivo y tumor-activado, de administración oral. La

capecitabina no es citotóxica in vitro. Sin embargo, in vivo es secuencialmente convertida a la molécula citotóxica 5-fluorouracilo (5-FU), la cual es metabolizada posteriormente. La formación de 5-FU es catalizada preferencialmente en el sitio del tumor, por el factor angiogénico asociado al tumor, la timidina fosforilasa (dThPasa), lo que minimiza la exposición de tejidos sanos al 5-FU sistémico.

La biotransformación enzimática secuencial de la capecitabina hacia 5-FU conduce a concentraciones más elevadas dentro de los tejidos tumorales. Tras la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal (n = 8), la relación entre la concentración de 5-FU en el tumor colorrectal y los tejidos adyacentes fue de 3.2 (con rango de 0.9 a 8.0). La relación entre la concentración de 5-FU en el tumor y el plasma fue de 21.4 (rango de 3.9 a 59.9), mientras que la relación entre los tejidos sanos y el plasma fue de 8.9 (rango 3.0 hasta 25.8).

Se midió la actividad de la timidina fosforilasa y se encontró que es 4 veces mayor en el tumor colorrectal primario que en los tejidos normales adyacentes. Diversos tumores humanos, como el de mama, gástrico, colorrectal, cervicouterino y de ovario tienen un nivel más elevado de timidina fosforilasa (capaz de convertir al 5'-DFUR [5'-desoxi-5-fluorouridina] a 5-FU), en comparación con los tejidos normales. Las células de tejidos tumorales y las normales metabolizan al 5-FU hacia monofosfato de 5-fluoro-2-desoxiuridina (FdUMP) y trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). Estos metabolitos causan lesión celular por medio de dos mecanismos diferentes.

En el primero, el FdUMP y el cofactor N5-10- metilnetetrahidrofolato se unen a la timidilatosintetasa (TS), para formar un complejo ternario de unión covalente. Esta unión inhibe la formación de timidilato a partir del uracilo. El timidilato es el precursor necesario del trifosfato de timidina, el cual es esencial para la síntesis de ADN, por lo que una deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. En el segundo mecanismo, las enzimas de transcripción nuclear pueden incorporar equivocadamente al FUTP en el lugar del trifosfato de uridina (UTP) durante la síntesis del ARN. Este error metabólico puede interferir con los procesos de interpretación del ARN y la síntesis de proteínas.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Después de la administración oral, la capecitabina se absorbe rápida y en gran cantidad, seguido de una amplia conversión hacia los metabolitos 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-DFUR. La administración con los alimentos disminuye la velocidad de absorción de la capecitabina, pero tiene sólo efectos mínimos en las áreas bajo la curva (ABC) del 5'-DFUR y el metabolito subsecuente 5-FU. En la dosis de 1,250 mg/m² en el día 14 con administración después de la ingesta de alimentos, las concentraciones máximas en plasma (C_{máx}, en µg/ml) de la capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL, fueron de 4.47, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46, respectivamente. El tiempo en alcanzarse las concentraciones máximas en plasma (T_{máx}, en horas), fue de 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34 respectivamente.

Distribución:

Unión a proteínas: Los estudios realizados in vitro en plasma humano han determinado que la capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU se unen a las proteínas en 54, 10, 62 y 10%, respectivamente, de manera principal a la albúmina.

Metabolismo: La capecitabina es metabolizada primero por la carboxilesterasa hepática hacia 5'-DFCR, la cual a su vez es convertida a 5'-DFUR por la cistidindesaminasa principalmente localizada en el hígado y los tejidos tumorales. La formación de 5-FU se produce de forma preferencial en el sitio del tumor, por el factor angiogénico tumor-asociado, dThdPasa, minimizando así la exposición de los tejidos corporales sanos a la exposición sistémica del 5-FU.

El ABC plasmático del 5-FU es de 6 a 22 veces menor que el producido después de la administración I.V. en bolo de 5-FU (dosis de 600 mg/m²). Los metabolitos de capecitabina se convierten en citotóxicos únicamente después de la conversión hacia 5-FU y los anabolitos de 5-FU (véase Propiedades y efectos). El 5-FU es posteriormente catabolizado hacia los metabolitos inactivos dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂), ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA) y α-fluoro-β-alanina (FBAL), a través de la deshidrogenasa de dihidropirimidina (DPD), lo cual es limitante de la velocidad de catabolismo.

Eliminación: La vida media de eliminación (t_{1/2}, en horas) de la capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-

FU y FBAL fue de 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 y 3.23 horas, respectivamente. La farmacocinética de la capecitabina ha sido evaluada dentro del rango de dosis de 502 a 3,514, mg/m²/día. Los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina, 5'-DFCR y 5'-DFUR medidos en los días 1 y 14, fueron similares. El ABC del 5-FU fue de 30 a 35% más elevado en el día 14, pero no se incrementó subsecuentemente (día 22).

A dosis terapéuticas, la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos fueron proporcionales a la dosis, excepto el 5-FU. Después de la administración oral, los metabolitos de la capecitabina son principalmente recuperados en la orina. El 95.5% de la dosis de capecitabina administrada, se recupera en la orina. La excreción fecal es mínima (2.6%). El principal metabolito excretado en la orina es el FBAL, el cual representa el 57% de la dosis administrada. Aproximadamente el 3% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma inalterada.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 4 de mayo de 2015.