

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CAPECITABINA
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	500 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 blíster de PVC/AL con 10 tabletas revestidas. Caja con 10 estuches por 1 blíster de PVC/AL con 10 tabletas revestidas.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ROTIFARMA S.R.L., Moscú, Federación de Rusia.
<b>Fabricante, país:</b>	BETA DRUGS PVT. LTD., Baddi, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-19-091-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	30 de diciembre de 2019
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Capecitabina	500,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Capecitabina se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico resistente tanto al paclitaxel como a un régimen de quimioterapia conteniendo antraciclina o resistentes al paclitaxel y para quienes no se indica más terapia con antraciclina.

### Contraindicaciones:

Capecitabina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al 5-fluorouracilo.

Pacientes con deficiencia conocida a dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Pacientes insuficiencia renal severa.

Pacientes con insuficiencia hepática grave

### Precauciones:

Los pacientes que reciben terapia con Capecitabina deben ser monitoreados por un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos.

La mayoría de los eventos adversos son reversibles y no requieren discontinuar la terapia, aunque las dosis pueden requerir ser retenidas o reducidas.

**Síndrome Mano-y-Pie:** El síndrome mano-y-pie (eritrodisestesia palmar-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia), es una toxicidad cutánea. Si ocurre síndrome mano-y-pie grado 2 o 3, la administración de Capecitabina debe interrumpirse hasta que el evento se resuelva o disminuya a intensidad de grado 1. Siguiendo el grado 3 del síndrome mano-y-pie, las dosis subsiguientes de Capecitabina deben disminuirse.

**Cardiaca:** Se ha observado cardiotoxicidad asociada con la terapia con fluorpirimidinas incluyendo infarto del miocardio, angina, arritmias, choque cardiogénico, muerte súbita y cambios electrocardiográficos. Estos eventos adversos son más comunes en pacientes con historia previa de enfermedad arterial coronaria.

Los pacientes con disfunción hepática leve a moderada debida a metástasis hepática deben ser monitoreados cuidadosamente cuando se administra Capecitabina. El efecto de la disfunción hepática severa en la disponibilidad de la Capecitabina se desconoce.

**Hiperbilirrubinemia:** Si sucede aumento de bilirrubina grados 2-4 relacionado al fármaco, la administración de Capecitabina debe interrumpirse inmediatamente hasta la resolución de la hiperbilirrubinemia o su disminución en intensidad a grado 1.

**Insuficiencia renal.** Hay poca experiencia en pacientes con trastorno renal. Los médicos deben tener precaución cuando se administre Capecitabina.

**Hematológicos:** Capecitabina puede provocar neutropenia, trombocitopenia y disminución de la hemoglobina.

**Carcinogénesis y Mutagénesis:** No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Capecitabina. No se ha observado si Capecitabina sea mutagénica *in vitro* o *in vivo*.

**Trastornos de la Fertilidad:** Capecitabina causa disminución de la fertilidad por trastornos del estro. En ratones machos capecitabina causa cambios degenerativos en los testis, incluyendo disminución en el número de espermatoцитos y espermátidas.

**Lactancia:** Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serios para el infante lactante, se recomienda discontinuar la lactancia cuando la madre recibe terapia con Capecitabina.

**Uso Pediátrico:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Capecitabina en personas por debajo de 18 años de edad.

**Uso Geriátrico:** Los pacientes mayores de edad pueden experimentar una mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales grado 3 ó 4. Los médicos deben prestar atención especial en monitorear los efectos adversos de la capecitabina en los ancianos.

**Interacción Fármaco-Alimentos:** Debido a que los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración de Capecitabina con alimentos, se recomienda que la Capecitabina se administre con alimentos.

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

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

Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea severa, administrar líquidos y reponer electrolitos si presentan deshidratación.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Coagulopatía: Se han reportado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangramiento en pacientes que toman Capecitabina conjuntamente con anticoagulantes derivados de la coumarina, tales como warfarina y fenprocumon.

Diarrea: Capecitabina puede inducir diarrea, algunas veces severa. Se ha reportado enterocolitis necrotizante con el uso de Capecitabina..

Embarazo: Capecitabina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada, o si la paciente se embaraza mientras recibe este fármaco, la paciente debe advertirse del daño potencial para el feto. La mujer en edad fértil debe estar advertida de evitar el embarazo mientras reciba tratamiento con Capecitabina.

### **Efectos indeseables:**

Los eventos adversos que ocurren en  $\geq 5\%$  de los pacientes que toman Capecitabina son los siguientes.

Gastrointestinales: Diarrea, náusea, vómito, estomatitis, dolor abdominal, estreñimiento y dispepsia.

Piel y tejido subcutáneo: Síndrome de Mano-y-Pie, dermatitis y trastornos de las uñas,

Generales: Fatiga, pirexia, dolor en las extremidades.

Neurológicos: Parestesia, dolor de cabeza, mareos e insomnio.

Metabolismo: Anorexia y deshidratación

Ojos: Irritación ocular.

Musculoesquelético: Mialgia.

Cardiovascular: Edema.

Sanguíneo: neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia.

Hepatobiliar: Hiperbillrubinemia.

### **Posología y modo de administración:**

La dosis recomendada de Capecitabina es  $2500 \text{ mg/m}^2$  administrados diariamente por vía oral con alimentos durante 2 semanas, seguidas por un período de 1 semana de descanso, administrada como ciclos de 3 semanas. La dosis diaria de Capecitabina debe administrarse oralmente en dos dosis divididas (aproximadamente cada 12 horas) al final de una comida. Capecitabina debe tragarse con agua. La tabla siguiente expone la dosis total por área de superficie corporal y el número de tabletas a tomar en cada dosis.

<b>Cálculo de Dosis de Capecitabina de Acuerdo al Área de Superficie Corporal</b>			
Nivel de Dosis $1250 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ dos veces al día		Número de tabletas a tomar en cada dosis (mañana y tarde)	
Área de superficie corporal ( $\text{m}^2$ )	Dosis Diaria Total* (mg)	150 mg	500 mg
$\leq 1.25$	3000	0	3
1.26-1.37	3300	1	3
1.38-.1.51	3600	2	3
1.52-1.65	4000	0	4

1.66-1.77	4300	1	4
1.78-1.91	4600	2	4
1.92-2.05	5000	0	5
2.06-2.17	5300	1	5
≥=2,18	5600	2	5

La Dosis Diaria Total dividida por 2 para obtener dosis iguales en la mañana y la tarde.

Lineamientos de Modificación de Dosis: Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para toxicidad. La toxicidad debida a la administración de Capecitabina puede ser manejada con tratamiento sintomático, interrupción de la dosis y ajustes de la dosis de Capecitabina. Una vez que la dosis se ha reducido no debe incrementarse posteriormente.

<b>Modificaciones de Dosis Recomendadas</b>		
<b>Grados de toxicidad NCIC</b>	<b>Durante Un Ciclo de Terapia</b>	<b>Ajuste de Dosis para el Próximo Ciclo (% de dosis inicial)</b>
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1 <sup>ra</sup> aparición	Interrumpir hasta resolver al grado 0-1	100%
– 2 <sup>da</sup> aparición	Interrumpir hasta resolver al grado 0-1	75%
3 <sup>ra</sup> aparición	Interrumpir hasta resolver al grado 0-1	50%
4 <sup>ta</sup> aparición	Descontinuar el tratamiento permanentemente	No aplicable
Grado 3		
1 <sup>ra</sup> aparición	Interrumpir hasta resolver al grado 0-1	75%
– 2 <sup>da</sup> aparición	Interrumpir hasta resolver al grado 0-1	50%
3 <sup>ra</sup> aparición	Descontinuar el tratamiento permanentemente	No aplicable
Grado 4		
1 <sup>ra</sup> aparición	Descontinuar el tratamiento permanentemente o si el médico considera que debe continuar en beneficio del paciente, interrumpir hasta resolver al grado 0-1	50%

\*Se utilizaron los Criterios de Toxicidad Comunes del National Cancer Institute of Canada, excepto para el Síndrome de Mano-y-Pie.

**\*Ajuste de la Dosis Inicial en Poblaciones Especiales:**

Pacientes con daño hepático debido a metástasis de hígado. En pacientes con daño hepático medio a moderado debido a metástasis hepática, no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados. Pacientes con daño hepático grave no han sido estudiados.

Pacientes con daño renal: Los datos disponibles en pacientes con daño renal son insuficientes para proporcionar una recomendación de dosis.

Población Geriátrica: Los ancianos pueden ser farmacodinámicamente más sensibles a los efectos tóxicos del 5-FU y por lo tanto, el médico debe tener precaución en monitorear el efecto de Capecitabina en los ancianos. Los datos disponibles en pacientes ancianos son insuficientes para proporcionar una recomendación de dosis.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Antiácidos: Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio causan un pequeño incremento en la concentración de Capecitabina y en un metabolito (5'-DFCR).

Anticoagulantes coumarina: Los pacientes que toman anticoagulantes derivados de la coumarina conjuntamente con Capecitabina deben monitorearse regularmente para alteraciones en sus parámetros de coagulación.

Fenitoína: El nivel de fenitoína debe monitorearse cuidadosamente en pacientes que toman Capecitabina y pudiera ser necesario reducir la dosis de fenitoína.

Leucovorina: La concentración de 5-fluorouracilo se incrementa y su toxicidad puede aumentar por la leucovorina.

**Uso en Embarazo y lactancia:**

Capecitabina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada, o si la paciente se embaraza mientras recibe este fármaco, la paciente debe advertirse del daño potencial para el feto. La mujer en edad fértil debe estar advertida de evitar el embarazo mientras reciba tratamiento con Capecitabina.

Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serios para el infante lactante, se recomienda discontinuar la lactancia cuando la madre recibe terapia con Capecitabina.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

**Sobredosis:**

Las manifestaciones anticipadas de una sobredosis aguda son náusea, vómito, diarrea, irritación gastrointestinal y sangramiento y depresión medular ósea. Esta debe manejarse con medidas de soporte médico para corregir las manifestaciones clínicas presentes. Aunque no hay experiencia clínica reportada, la diálisis pudiera ser beneficiosa para reducir las concentraciones circulantes de 5-DFUR, un metabolito de bajo peso molecular del compuesto parental.

**Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01BC Análogos de las pirimidinas

Capecitabina es relativamente no citotóxico *in vitro*. Este fármaco es enzimáticamente convertido en a 5 fluorouracilo (5-FU) *in vivo*.

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

En Tumores Colorrectales y Tejido Adyacente Sano.

Después de la administración oral de Capecitabina 7 días antes de la cirugía en pacientes con cáncer colorrectal, la proporción media de la concentración de 5-FU en tumores colorrectales a tejidos adyacentes fue 2.9 (rango de 0.9 a 8.0). Estas proporciones no se han evaluado en pacientes con cáncer de mama o comparados con infusión de 5-FU.

Farmacocinética Humana

La farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos se ha evaluado en aproximadamente 200 pacientes de cáncer sobre un rango de dosis de 500 a 3500 mg/m<sup>2</sup>/día. Sobre este rango, la farmacocinética de Capecitabina y su metabolito 5'-DFCR fue proporcional a la dosis y no cambió en el tiempo. El incremento en las ABCs de 5'-DFI JR y 5-FU, sin embargo, fue mayor que proporcional para el incremento en dosis y el ABC de 5-FU fue 34% más alto en el día 14 que en el día 1. La vida media de eliminación tanto de la capecitabina parenteral y de 5-FU fueron aproximadamente 0.75% en una hora. La variabilidad entre pacientes en Cmax y en ABC del 5-FU fue mayor que 85%.

Después de la administración oral de 825 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina dos veces al día por 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron una Cmax 36% más baja y un ABC 24% más bajo para capecitabina que los pacientes caucasianos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron también aproximadamente una Cmax 25% más baja y un ABC 34% más baja para HAL que los pacientes caucasianos. El significado clínico de estas diferencias es desconocido. Ninguna diferencia significativa

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de diciembre de 2019.