



CAPEBINA® 500

CAPECITABINA 500 mg

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
USO ORAL**

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Capecitabina	500,000 mg
Celulosa Microcristalina 101	156,250 mg
Povidona K30	22,500 mg
Croscarmelosa	45,000 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	7,500 mg
Estearato de Magnesio	7,500 mg
Talco	11,250 mg
Opadry Blanco HP11 85F28751	22,400 mg
Yellow FD&C 6 L.A.	0,100 mg

ADVERTENCIA: La capecitabina puede interactuar con los "diluyentes de la sangre" (anticoagulantes como warfarinor phenprocoumon) y causar sangrado grave, raramente fatal. En algunos casos, este sangrado ha ocurrido hasta un mes después de la suspensión del tratamiento con capecitabina así como durante el tratamiento. Si Ud. está tomando un anticoagulante, debe controlar estrictamente sus valores de laboratorio (RIN, Tiempo de protrombina). Contacte a su médico inmediatamente ante cualquier signo o sospecha (como heces negras) de sangrado.

CODIGO ATC: L01BC06

ACCION TERAPEUTICA
Antineoplásico.

INDICACIONES

Cáncer Colorrectal: CAPEBINA está indicada como un agente único para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon Dukes C que hayan tenido una resección completa del tumor primario, cuando se prefiere el tratamiento con una fluoropirimidina sola.
CAPEBINA, no fue inferior a 5-fluorouracil y leucovorina (5-FU/LV) en rela-

ción a la sobrevida libre de enfermedad (SLE). 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 CAPEBINA. La quimioterapia de combinación ha demostrado tener un beneficio de sobrevida en comparación con 5-FU/LV sola.

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 antraciclinas 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 antraciclinas o resistente a paclitaxel y para aquellos que otro tratamiento con antraciclinas no está indicado, por ejemplo, pacientes que hayan recibido dosis acumulativas de 400 mg/m² de doxorubicina o equivalentes a doxorubicina. La resistencia se define como una enfermedad progre-

siva 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 antraciclinas.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La dosis recomendada de CAPEBINA es de 1250 mg/m² administrados oralmente dos veces por día, durante 2 semanas luego de un período de descanso de 1 semana, administrada como ciclos de 3 semanas, (por la mañana y la tarde equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m²). Los comprimidos CAPEBINA deberán ingerirse con agua dentro de los 30 minutos luego de una comida. Esta dosis deberá modificarse en relación a las toxicidades que presente el paciente y también puede sufrir cambios relativos a esquemas combinados con otras drogas.

ACCION FARMACOLOGICA

La Capecitabina es una Fluoropirimidina Carbamato con actividad antineoplásica. Esta es una prodroga sistémica de administración por vía oral de 5'-deoxy-5 fluorouridina (5'-DFUR) la cual es

120194-02

nes en las uñas.

General: Fatiga, dolor en las extremidades.

Neurológicas: Parestesia, dolor de cabeza, cansancio, insomnio.

Metabolismo: Anorexia, deshidratación.

Vista: Irritación en los ojos.

Musculosqueléticas: Mialgia

Cardíaca: Edema.

Sanguíneas: Neutropenia, trombocitopenia, anemia y linfopenia. En reacciones adversas de grado 1 no se recomiendan modificaciones en la dosis. La terapia con Capecitabina debe ser interrumpida ante reacciones adversas grado 2 o 3.

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

SOBREDOSIS

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIS CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA;

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ:
(011) 4962-6666 12247.
HOSPITAL A. POSADAS:
(011) 4654-6648/14658-7777

CONSERVACION

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACION

CAPEBINA 500 comprimidos recubiertos en envases por 120 comprimidos recubiertos.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas"

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

ANTE CUALQUIER DUDA
CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de la última revisión:
Octubre de 2009

Especialidad Medicinal
autorizada por el
Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.943.



Absolutamente Confiable

Laboratorio LKM S.A.
Artilleros 2438
(C1428AUN),
Ciudad Autónoma de Bs. As.,
Argentina.
www.lkmsa.com
Dir. Téc.: Mario Malaspina,
Farmacéutico.
Elab. en: Lapidra 43,
Avellaneda,
Pcia. de Bs. As., Argentina.

**MEDICAMENTO:
MANTENGASE FUERA
DEL ALCANCE DE LOS
NIÑOS.**

Fiebre y neutropenia: Los pacientes que desarrollen alta fiebre u otra evidencia de infección potencial deben consultar inmediatamente a su médico.

Leucovorina: La concentración de 5-fluorouracilo es incrementada y su toxicidad puede ser aumentada por la Leucovorina. Muertes ocasionadas enterocolitis severa, diarrea y deshidratación han sido reportadas en pacientes mayores que recibían semanalmente Leucovorina y Fluorouracilo.

Lactancia: Se desconoce si la Capecitabina se excreta en la leche materna. Debido a que varias drogas se excretan en la leche materna y debido al potencial de serios efectos adversos en los infantes bajo etapa de lactancia, se recomienda discontinuar la lactancia durante el tratamiento con Capecitabina.

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y eficacia de Capecitabina en personas menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico: No se han realizado estudios a fin de examinar los efectos de la edad en la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Los pacientes de 50 años pueden experimentar una mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales grado 3 ó 4.

Los mayores pueden ser farmacodinámicamente mas sensibles a los efectos tóxicos de 5-FU. Los médicos deben prestar particular atención en el monitoreo de los efectos adversos de Capecitabina. (Ver Advertencias).

REACCIONES ADVERSAS

A continuación se citan las reacciones adversas reportadas, posible o probablemente relacionadas con el tratamiento en más del 5% de los pacientes.

Gastrointestinal: Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, constipación, dispepsia.

Cutáneas y subcutáneas: Síndrome de pies y manos, dermatitis, desorde-



convertida a 5-fluorouracilo.

La Capecitabina es relativamente no citotóxica in vitro. Esta droga es convertida enzimáticamente a 5-fluorouracilo (5-FU) in vivo.

Bioactivación: La Capecitabina es absorbida rápidamente en el tracto gastrointestinal. En el Hígado, una 60 kDa carboxiesterasa hidroliza en gran medida al compuesto a 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). La Citidina deaminasa, una enzima que se encuentra en la mayoría de los tejidos incluyendo tumores, posteriormente convierte al 5'-DFCR a 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR).

Mecanismo de acción: Ambas células normal y tumoral metabolizan al 5-FU a 5-fluoro-2-deoxiuridina monofosfato (FdUMP) y 5-fluorouridina trifosfato (FUTP). Estos metabolitos causan lesión celular por dos mecanismos diferentes. Primero, FdUMP y el folato cofactor, N-metilentetrahidrofolato, obliga al timidilato sintasa (TS) a formar un complejo ternario unido covalentemente. Esta unión inhibe la formación de timidilato a partir de uracilo. El timidilato es el precursor necesario de la Timidina trifosfato, la cual es esencial para la síntesis de ADN, tanto que una deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. Segundo, la enzima transcripcional nuclear puede equivocadamente incorporar FUTP en lugar de uridina trifosfato (UTP) durante la síntesis de ARN. Este error metabólico puede interferir con el procesamiento de ARN y la síntesis proteica.

Farmacocinética en tumor colorrectal y tejidos adyacentes sanos:

Seguendo a la administración oral de Capecitabina 7 días antes de la cirugía en pacientes con cáncer colorrectal, la relación media de la concentración de 5-FU en el tumor colorrectal y tejidos adyacentes fue de 2,9 (fluctúa entre 0,9 y 8,0). Estos valores no fueron evaluados en pacientes con cáncer de mama o comparados con la infusión de 5-FU.

Farmacocinética humana: La фарма-

cocinética de la Capecitabina y sus metabolitos fue evaluada en unos 200 pacientes con cáncer en una dosis que fluctúa entre 500 y 3500 mg/m²/día. Sobre esta muestra, la farmacocinética de la Capecitabina y sus metabolitos, fue proporcional a la dosis de 5'-DFCR y no cambió en el tiempo. El aumento en la ABC de 5'-DFUR y 5-FU, sin embargo, la proporción entre el incremento de la dosis y la ABC del 5-FU fue un 34 % superior en el día 14 que en el día 1. La vida media de eliminación de la Capecitabina y el 5-FU fue aproximadamente de 1 hora y 45 min. La variabilidad entre los pacientes en la Cmax y ABC de la 5-FU fue mayormente de 85 %.

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción: La Capecitabina alcanza un nivel pico en sangre en aproximadamente 1,5 horas (Tmax) con niveles pico de 5-FU alcanzados algo después de las 2 horas. La comida reduce la velocidad de ambas y la extensión de la absorción de Capecitabina con un decaimiento en el promedio de la Cmax y la AUC 0-∞ de 60 % y 35 % respectivamente. La Cmax y la AUC 0-∞, fue también reducida por comida un 43 % y 21 % respectivamente. La comida retrasa el Tmax de la Capecitabina y de 5-FU por 1,5 horas.

La unión de la Capecitabina y sus metabolitos a proteínas plasmáticas no es menor de 60 % y no es concentración dependiente. La Capecitabina esta unida principalmente a la albúmina humana (aproximadamente en un 35 %).

La Capecitabina es extensamente metabolizada enzimáticamente a 5-FU. La enzima Dihidropirimidina dehidrogenasa hidrogena a 5-FU, el producto del metabolismo de las Capecitabina, a la mucho menos tóxica 5-fluoro-5,6-dihidro-fluorouracilo (FUH2). La Dihidropirimidinasa rompe la pirimidina produciendo Acido 5-fluoro-ureido-propionico (PUPA). Finalmente, la 3-ureido-pro-

pionasa rompe al FUPA a α-fluoro-p-alanina (FBAL) el cual se elimina por orina. Más del 70 % de la dosis administrada de Capecitabina es recogida en orina como metabolitos, y aproximadamente el 50 % de estos es FBAL.

Insuficiencia hepática:

La Capecitabina fue evaluada en 13 pacientes con una leve a moderada disfunción hepática debida a una metástasis hepática definida por una medida de compuestos incluyendo bilirrubina, AST/ALT y fosfatasa alcalina, después de una dosis única de Capecitabina de 1255 mg/m² . La ABC 0-∞, y la Cmax de la Capecitabina son incrementadas en un 60 % en pacientes con disfunción hepática comparados con pacientes con función hepática normal (n = 14). El ABC 0-∞ y la Cmax de 5-FU no fueron afectadas. Se debe tener cuidado cuando se administra Capecitabina a pacientes con leve a moderada disfunción hepática debido a metástasis hepática. El efecto de la severa disfunción hepática con Capecitabina no es conocido.

Insuficiencia renal: No hay estudios formales de la farmacocinética en pacientes con daño renal.

Interacción con otras drogas:

Anticoagulantes: En cuatro pacientes con cáncer la administración crónica de capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día) con una dosis única de warfarina de 20 mg elevó el promedio de la AUC de la S-warfarina en un 57 % y disminuyó su clearance en un 37 %. El AUC del RIN luego de corregir la línea de base en estos cuatro pacientes se elevó 2,8 veces y el valor promedio máximo observado del RIN se incrementó en un 91 %.

Drogas metabolizadas por el Citocromo P 450: estudios enzimáticos in vitro con microsomas hepáticos humanos indican que la Capecitabina y el 5'-DFUR no tuvieron efectos inhibitorios sobre sustratos del Citocromo P450 por la principal isoenzima semejante como 1A2, 2A6, 3A4, 2C9, 2 C19, 2D6 y 2E1,

sugiriendo una leve probabilidad de interacción con drogas metabolizadas por el Citocromo P450.

Antiácidos: cuando es administrado Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de magnesio inmediatamente después de la Capecitabina (1250 mg/m², n = 12 pacientes con cancer), AUC y Cmax fueron incrementadas en un 16 % y 35 % respectivamente, por la Capecitabina y un 18 % y 22 %, respectivamente, por el 5'-DFCR. No fueron observados efectos sobre otros tres metabolitos principales (5'-DFUR, 5-FU, FBAL) de Capecitabina.

CONTRAINDICACIONES

La Capecitabina esta contraindicada en pacientes quienes tienen una conocida hipersensibilidad al 5-fluorouracilo.

ADVERTENCIAS

Diarrea: La Capecitabina puede inducir diarrea, a veces severa. Los pacientes con diarrea severa debieron ser cuidadosamente monitoreados y administrados con fluidos y sustitución de electrolitos si se produjo deshidratación. Se ha reportado enterocolitis necrótica.

Pacientes geriátricos (toxicidad gastrointestinal): Pacientes de 80 años pueden experimentar un grave icterio de la enfermedad gastrointestinal de grado 3 o 4 como efecto adverso. De 14 pacientes de 80 años y tratados con Capecitabina, 3 (21,4 %), 3 (21,4 %) y una (7,1 %) pacientes experimentaron diarrea de grado 3 o 4 reversible, náuseas y vómitos, respectivamente.

Embarazo: Efectos Teratogénicos. Categoría D. Este medicamento puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La Capecitabina a dosis de 198 mg/kg/día durante la organogénesis causa malformaciones teratogénicas y muerte embrionaria en ratones. No se han llevado a cabo estudios adecuados en embarazadas que usen este medicamento. Si la droga es

usada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente debe saber acerca del potencial daño para el feto. Las mujeres con potencial de fertilidad deben ser aconsejadas de evitar el embarazo durante el tratamiento con Capecitabina.

PRECAUCIONES

General: Los pacientes que reciben terapia con este medicamento deben ser monitoreados por el médico experimentado en el uso de agentes quimioterápicos.

La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no es necesaria la discontinuación, aunque puede ser necesaria una reducción de la dosis. **Síndrome en pies y manos:** Es caracterizado por: disestesias/ parestesias, temblores, palidez, eritema, descamación y dolor severo. El grado 2 de este síndrome se define como un eritema sumamente doloroso. Los pacientes que experimenten grado 2 del síndrome pies y manos (eritema doloroso y hinchazón en manos y/o pies de manera tal que afecte las actividades diarias del paciente) o mayor, deben interrumpir inmediatamente la administración de Capecitabina.

Cardíaco: Hubo cardiotoxicidad asociada con terapias Pirimidina fluoradas, incluyendo infarto del miocardio, angina, disrritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estos efectos adversos son más comunes en pacientes con historia de enfermedad arterio coronaria.

Insuficiencia hepática: Pacientes con disfunción hepática leve a moderada debida a metástasis hepática deben ser cuidadosamente monitoreados cuando se les administra este medicamento.

Insuficiencia renal: Existe poca experiencia en pacientes con daño renal. Se debe tener cuidado cuando se administra Capecitabina.

Hematológicas: En 570 pacientes con cáncer metastásico de pecho o

cáncer colorrectal quienes recibieron dosis de 2510 mg/m² administrados diariamente durante 2 semanas seguido de una semana de descanso, 4%, 2% y 3% de los pacientes tuvieron neutropenia grado 3 o 4, trombocitopenia y disminuciones en la hemoglobina respectivamente.

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 anomalías cromosómicas en los micronúcleos de ratones en pruebas in vivo. La Capecitabina demostró disminuir la fertilidad.

Diarrea: Los pacientes que experimenten grado 2 de diarrea (un aumento de 4 a 6 deposiciones diarias o deposiciones nocturnas) o mayor, deben interrumpir la administración de Capecitabina inmediatamente. Se recomiendan los tratamientos anti-diarreicos estándar.

Náuseas: Los pacientes que experimenten grado 2 de náuseas o mayor, deben interrumpir la administración de Capecitabina inmediatamente. Se recomienda comenzar con el tratamiento sintomático.

Vómitos: Pacientes que experimenten grado 2 de vómitos (2 a 5 episodios en un periodo de 24 hs) o mayor, deben interrumpir inmediatamente la administración de Capecitabina. Se recomienda comenzar con el tratamiento sintomático.

Estomatitis: Los pacientes que experimenten grado 2 de estomatitis (eritema doloroso, edema o úlceras en la boca o lengua) o mayor, deben ser discontinuado la administración de Capecitabina inmediatamente. Se recomienda comenzar con un tratamiento sintomático.

