

CAPEXAN

Capecitabina 500 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina 500 mg; Lactosa monohidrato 80.0 mg; Celulosa Microcristalina 41.0 mg; Croscarmelosa Sódica 31.0 mg; Estearato de Magnesio 4.5 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 10.5 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 13.7 mg; Talco 4.7 mg; Dióxido de titanio 9.0 mg; Carbowax 6000 2.4 mg; Agua purificada 233.4 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático

FARMACOLOGÍA

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina con actividad antineoplásica. Es una pro droga sistémica de 5-deoxi-fluorouridina-DFUR) administrada oralmente que se convierte en 5-fluorouracilo. El nombre de químico de capecitabina es 5'-deoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxil)carbonil]citidina y su peso molecular es de 359.35. Capecitabina es un polvo cristalino blanco o casi blanco con una solubilidad en agua de 26mg/ml a 20 °C.

La capecitabina es un carbamato fluoropirimidínico, diseñado como agente citotóxico oral activado en los tumores y con selectividad para éstos. La capecitabina, sin embargo, no es una sustancia citotóxica, sino que se convierte de manera secuencial en el principio citotóxico fluorouracilo (5-FU). La formación del 5-FU tiene lugar en el propio tumor, por la acción de la timidínfosforilasa (ThyPase), factor angiogénico asociado al tumor; de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistémica del 5-FU queda reducida a un mínimo. La biotransformación enzimática secuencial de la capecitabina en 5-FU tiene como consecuencia concentraciones más altas dentro de las células tumorales. Esta activación selectiva en los tumores da lugar a concentraciones intratumorales de 5-FU que resultan mayores que en los tejidos normales.

Farmacocinética

La farmacocinética de la capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m²/día. Los valores de la capecitabina, la 5-desoxi-5-fluorocitidina (5-DFCR) y la 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) eran similares después de 1 y 14 días. Las concentraciones de 5-FU aumentan en un 30% después de 14 días. En dosis terapéuticas, la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos es proporcional a la dosis, excepto para el 5-FU.

Absorción: Administrada por vía oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal como molécula intacta, se absorbe rápida y extensamente y experimenta a continuación una

amplia conversión a los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero solo influye mínimamente en el área bajo la curva (ABC) de la 5'-DFUR y del metabolito posterior 5-FU.

Distribución

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

Metabolismo

En una primera etapa, la capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa hepática a 5'-DFCR, la cual se transforma después en 5'-DFUR por efecto de la citidíndesaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. La formación del 5'-FU tiene lugar en el propio tumor, por la acción de la ThyPase, factor angiogénico asociado al tumor; de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistémica del 5-FU queda reducida a un mínimo. Con la dosis terapéutica recomendada, los valores plasmáticos medios de AUC han sido de 7,4mg/h/ml, para la capecitabina, 5,21mg/h/ml para la 5'-DFCR, 21,7mg/h/ml para la 5'-DFUR y 1,63mg/h/ por ml para el 5-FU. El ABC del 5-FU es aproximadamente 10 veces más bajo que tras una inyección IV rápida de 5-FU (dosis de 600mg/m²). Salvo el 5-FU, los metabolitos de la capecitabina no poseen capacidad citotóxica demostrada. Las concentraciones plasmáticas máximas de capecitabina, 5'-DFUR se alcanzan a las 2 horas (tmáx) de la administración. Después las concentraciones descienden de manera exponencial, con una semivida de 0,7-1,14 hora. La alfa-fluoro-beta-alanina (FBAL), un catabolito del 5-FU, alcanza la concentración plasmática máxima (tmáx.) a las 3 horas de administrado el fármaco, y tiene una semivida de 3-4 horas.

Eliminación

Los metabolitos de la capecitabina se eliminan fundamentalmente por vía urinaria. El 71% de la dosis se recupera en la orina, donde predomina el metabolito FBAL (52% de la dosis).

INDICACIONES

CAPEXAN está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).

CAPEXAN está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

CAPEXAN está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

CAPEXAN 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.

DOSIFICACIÓN.

Dosis recomendada de Capecitabina es de 2.500 mg/m²/día durante 2 semanas, seguida de una semana de descanso. La dosis diaria total de Capecitabina por vía oral debe fraccionarse en dos tomas (mañana y noche), que se ingerirán dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. Los comprimidos de Capecitabina se toman enteros, con agua. El

tratamiento debe interrumpirse si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable.

Ajustes posológicos durante el tratamiento

La toxicidad de la capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático, modificación de la dosis de Capecitabina (interrupción de la medicación o reducción posológica) o ambas cosas. Una vez reducida la dosis, no deberá incrementarse después en ningún momento. A continuación, se indican las modificaciones posológicas recomendadas en caso de toxicidad (según los criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute): grado 1: mantener la dosis. Grado 2: 1 a aparición: el tratamiento se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 100% de la dosis recomendada. 2 a aparición: el tratamiento se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 75% de la dosis recomendada. 3 a aparición: el tratamiento se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 50% de la dosis recomendada. 4 a aparición: se suspenderá de forma permanente el tratamiento. Grado 3: 1 a aparición: el tratamiento se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 75% de la dosis recomendada. 2 a aparición: el tratamiento se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 50% de la dosis recomendada. 3 a aparición: se suspenderá de forma permanente el tratamiento. Grado 4: se suspenderá de forma permanente el tratamiento. Si se considerara que es beneficioso para el paciente proseguir el tratamiento, éste se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1, para reanudarse después en el ciclo terapéutico siguiente con el 50% de la dosis recomendada.

AJUSTES POSOLÓGICOS EN POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia hepática

se ha evaluado la farmacocinética de Capecitabina en enfermos con disfunción hepática leve o moderada por metástasis hepáticas. En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado el efecto de Capecitabina en pacientes con insuficiencia renal (definida como un valor de creatinina sérica >1,5 veces el límite superior de la normalidad).

Niños

no se ha estudiado la seguridad toxicológica ni la eficacia de Capecitabina en los niños. Ancianos: no se precisa ajuste posológico. Ahora bien, en los pacientes ancianos (>65 años) es mayor el riesgo de toxicidad por 5-FU que en los más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa vigilancia de los pacientes ancianos.

CONTRAINDICACIONES

Capecitabina está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo (metabolito de la

capecitabina).

No debe administrarse a pacientes con déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Embarazo y lactancia. No existen estudios sobre Capecitabina en mujeres embarazadas, pero cabe suponer que provocaría daño fetal si se administrara durante el embarazo. En los estudios de toxicidad en la reproducción animal, la capecitabina fue embrioletal y teratogena. Estos resultados constituyen efectos previsibles de los derivados de las fluoropirimidinas. Así, pues, la capecitabina debe considerarse como una sustancia potencialmente teratogena para el ser humano y, por consiguiente, Capecitabina no debe administrarse durante el embarazo. Ello, no obstante, si una paciente utilizara este medicamento durante el embarazo o si quedara embarazada mientras se halla en tratamiento, se le informará sobre el peligro para el feto. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que eviten el embarazo mientras estén tomando Capecitabina. Se ignora si Capecitabina pasa a la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan con la leche materna, y considerando el riesgo de reacciones adversas graves para los lactantes, se recomienda interrumpir la lactancia mientras dure el tratamiento con Capecitabina.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas consideradas remotas, probablemente relacionadas con Capecitabina han sido las siguientes: las reacciones adversas más frecuentes son de tipo gastrointestinal, y han sido reversibles y no acumulativas: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y estomatitis. Las reacciones graves (grado 3-4) han resultado relativamente infrecuentes. En casi la mitad de los pacientes se ha observado el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, caracterizado por disestesias o parestesias, hormigueo, tumefacción indolora o dolorosa o eritema, descamación, vesiculación o dolor intenso. Las reacciones graves han sido relativamente infrecuentes. La dermatitis es una reacción adversa habitual, pero rara vez grave. Alopecia se produce pocas veces, y nunca ha sido de gravedad.

Generales

se ha descrito con frecuencia la fatiga, pero rara vez ha sido grave. Otras reacciones adversas han consistido en mucositis, fiebre, astenia y letargia, pero rara vez han sido de gravedad.

Neurológicas

cefalea, parestesias, alteraciones del gusto, mareos e insomnio han sido efectos secundarios frecuentes, pero sólo en raras ocasiones de gravedad.

Cardiovasculares

Edema de las extremidades inferiores ha sido una reacción infrecuente y nunca grave. No se han observado otros efectos secundarios de tipo cardiovascular con una incidencia significativa.

Hematológicos

La neutrocitopenia ha sido una reacción infrecuente y en ningún caso grave. Anemia y leucocitopenia se han descrito sólo en raras ocasiones y nunca han sido graves.

Otros efectos secundarios: anorexia y deshidratación se han observado con frecuencia, pero sólo en raras ocasiones han sido graves.

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

PRECAUCIONES

Los efectos tóxicos limitantes de la dosis son: diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y eritrodisestesia palmo-plantar (también llamada síndrome palmo-plantar o de mano-pie). Diarrea se ha presentado en casi la mitad de los pacientes tratados con Capecitabina. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con diarrea grave y, si llegan a deshidratarse, administrarles fluidos y electrolitos. La NCIC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4-6 deposiciones / día o deposiciones nocturnas; diarrea de grado 3, como un aumento de 7-9 deposiciones / día o incontinencia y mala absorción, y diarrea de grado 4, como un aumento de 10 o más deposiciones / día o melena o la necesidad de apoyo parenteral. Si se produce diarrea de grado 2, 3 o 4, deberá interrumpirse la administración de Capecitabina hasta que la diarrea desaparezca o disminuya su intensidad al grado 1. Después de la diarrea de grado 3 o 4 debe disminuirse la dosis de Capecitabina.

Se ha descrito eritrodisestesia palmo-plantar en casi la mitad de los pacientes tratados. En pocos casos han alcanzado los síntomas el grado 3; en la mayoría de los pacientes fueron de grado 1 o 2.

Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como, 5-Fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor.

Monitorización durante el tratamiento

Capecitabina: no existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no requieren la suspensión indefinida del tratamiento, aunque sí puede ser necesario retirar momentáneamente el preparado o

reducir la dosis.

INTERACCIONES

Uso simultáneo: Capecitabina se ha administrado junto con diversos antihistamínicos, AINE, morfina, paracetamol, ácido acetilsalicílico, antieméticos y antagonistas H2 sin que se registraran efectos secundarios clínicamente significativos.

Unión a las proteínas: la unión de la capecitabina a las proteínas plasmáticas es baja (54%). No son de esperar interacciones por desplazamiento con fármacos que se unan estrechamente a las proteínas.

Interacción con el citocromo P450: en los estudios in vitro no se apreciaron efectos de la capecitabina sobre el sistema enzimático P450 de los microsomas hepáticos humanos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Si bien no se han descriptos efectos adversos como consecuencia de sobredosificación, según la experiencia en animales y en seres humanos tratados con la dosis máxima tolerada (3.514mg/m² /día), las manifestaciones previsibles de una sobredosificación consistirían en náuseas, vómitos, diarrea, irritación y hemorragia gastrointestinales y mielodepresión. El tratamiento de la sobredosificación debe basarse en rehidratación y el uso de diuréticos o, en determinados casos, diálisis.

En caso de sobredosis accidental o si usted sospecha que se ha tomado una dosis mayor de la prescripta, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

Centro de Referencia Toxicológica - Centro de Intoxicaciones: (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666.

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)4801-5555

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Puede contactarse al mail de Farmacovigilancia fvg@eczane.com.ar o al Tel: (011) 31874801. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación www.anmat.gob.ar/snfvg.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, menos de 30°C, en su estuche original.

Evitar la exposición a la luz.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 15 20, 30, 45, 60, 100, 120 Comprimidos Recubiertos para la venta al público y 240, 500 y 1000 comprimidos para Uso Hospitalario Exclusivamente.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado Nro: 57.335

Director Técnico: Farmacéutico José Luis Cambiaso. Mat: 10559.

Laboratorio Eczane Pharma SA.

Laprida 43, Avellaneda. Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 5263 9727

www.eczane.com.ar

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA.

Fecha de última revisión: Mayo del 2021.