INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES

CAPECTAN
CAPECITABINA 500 mg

Comprimidos Recubiertos
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:
CAPECITABINA .... 500 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica,Povidona, Opadry II HP, Estearato de magnesio, Oxido de hierro rojo, Oxido de hierro amarillo, Celulosa microcristalina.

Acción terapéutica

Citostático-antimetabolito. Código ATC: L01BC06

Indicaciones

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

CAPECTAN está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

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

CAPECTAN 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.

CAPECTAN está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

Acción farmacológica

CAPECITABINA es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrada por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). CAPECITABINA se activa a través de varios pasos enzimáticos *(véase farmacocinética)* .La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, CAPECITABINA mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel, lo cual puede estar relacionado con la estimulación *(upregulation)* de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

CAPECITABINA activa en diversas líneas celulares tumorales tal como lo demuestran los estudios clínicos de fase III en terapia adyuvante con CAPECITABINA en cáncer de colon, como monoterapia en cáncer colorrectal metastásico, en terapia combinada con docetaxel en cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, CAPECITABINA como monoterapia después del fracaso con taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esta indicado.

Farmacocinética

La farmacocinética de CAPECITABINA se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m^2/día. Los parámetros de CAPECITABINA, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El ABC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de CAPECITABINA disminuye la exposición sistémica a 5-FU en forma mayor que la proporción de dosis, debido a una farmacocinética no linear del metabolito activo.

Absorción: Tras la administración oral, la CAPECITABINA atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente en forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la CAPECITABINA, pero sólo modifica mínimamente el valor del ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m^2 en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$ en µg/ml) para CAPECITABINA, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 y 5,46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{máx}$ en horas) fue 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 y 3,34. Los valores del $ABC_{\infty - 8}$ en µg.h/ml fueron 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 y 36,3.

Unión a proteínas: Los estudios *in vitro* con plasma humano han revelado que la CAPECITABINA, el 5'-DFCR, el 5'-DFUR y el 5-FU se unen a las proteínas, sobre todo a la albúmina, en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente.

Metabolismo: Al comienzo, la CAPECITABINA es metabolizada por al carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Las enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales, pero también se encuentran en los tejidos sanos, normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de CAPECITABINA a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de CAPECITABINA a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n= 8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n= 8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente, el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo (FUH_2), el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL), la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de CAPECITABINA *(véanse Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones).*

Eliminación: La vida media de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de CAPECITABINA, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 y 3,23 respectivamente. Los metabolitos de la CAPECITABINA se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de CAPECITABINA se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia en combinación: Los estudios de Fase I para evaluar el efecto de CAPECITABINA sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostraron que CAPECITABINA no afecta la farmacocinética de estos fármacos ($C_{máx}$ y ABC) ni que éstos alteran la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales: Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población después del tratamiento con CAPECITABINA de 505 pacientes con cáncer colorrectal con dosis de 1.250 mg/m^2 dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, los niveles de ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de CAPECITABINA y la exposición a 5-FU puede aumentarse si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal: Sobre la base de un estudio farmacocinético en pacientes con cáncer con insuficiencia renal de leve a grave, no hay evidencia de que exista un efecto del clearance de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el clearance de creatinina influye sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando el clearance de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% de aumento en el ABC cuando el clearance de creatinina se reduce el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Pacientes de edad avanzada

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos en la población, que incluyeron pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) y 234 pacientes (46%) con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó sobre la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El ABC del FBAL aumentó con la edad (20% de incremento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Esta intensificación se debe probablemente a un cambio en la función renal.

Factores étnicos

Después de la administración oral de 825 mg/m^2 de CAPECITABINA dos veces por día durante 14 días, los pacientes japoneses (n = 18) tuvieron una Cmáx inferior, alrededor de un 36%, y un ABC un 24% menor de CAPECITABINA que los pacientes caucásicos (n = 22). Los japoneses tuvieron también una Cmáx un 25% inferior y un ABC un 34% menor de FBAL que los caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron variaciones significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU).

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de CAPECITABINA a macacos de Java y a ratones se asoció con efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, característicos de las fluoropirimidinas, que fueron reversibles.

Se ha observado con CAPECITABINA toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La CAPECITABINA no causó toxicidad hepática sobre el sistema nervioso central. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (por ejemplo, prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java después de la aplicación intravenosa (100 mg/kg), pero no así después de la administración oral repetida (1.379 mg/m^2/día).

Un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no evidenció carcinogenicidad con CAPECITABINA.

Durante los estudios de fertilidad estándares, se registró una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con CAPECITABINA; sin embargo, este efecto revertió después de un descanso terapéutico. Además, durante un estudio de 13 semanas, aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores de los ratones macho; no obstante, estos efectos fueron reversibles después de un descanso terapéutico *(véase Precauciones y advertencias).*

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se observó un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis. Con altas dosis se informaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.

La CAPECITABINA no fue mutagénica *in vitro* para bacterias (test de Ames) o células de mamífero (ensayo de mutación génica V79/HPRT de hámster chino). No obstante, como ocurre con otros análogos de los nucleósidos (por ejemplo: 5-FU), la CAPECITABINA mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos *(in vitro)* y una tendencia positiva en los tests de micronúcleo de médula ósea murina *(in vivo).*

Posología y formas de administración

CAPECTAN solamente debe ser prescripto por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de CAPECTAN de 1.250 mg/m^2 y 1.000 mg/m^2 se analiza en Tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología recomendada

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de CAPECTAN cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m^2 administrados dos veces por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m^2) durante 14 días, seguido de un período de descanso de siete días.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación (excepto con irinotecán), la dosis inicial recomendada de CAPECTAN es 800 – 1.000 mg/m^2 administrados dos veces por día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días, ó 625 mg/m^2 dos veces por día cuando se administra en forma continuada.

En la asociación con irinotecán, la dosis inicial recomendada de CAPECTAN es 800 mg/m^2 administrados dos veces por día durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días y 200 mg/m^2 de irinotecán en el día 1 de cada una de las tres semanas del ciclo. La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de CAPECTAN.

Para aquellos pacientes que reciban CAPECTAN en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con el Prospecto Información para Profesionales del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos tratados con CAPECTAN en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el Prospecto Información para Profesionales de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se aconseja tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de CAPECITABINA en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m^2 dos veces por día durante 14 días, seguido por un período de descanso de 7 días, más docetaxel en dosis de 75 mg/m^2 en infusión intravenosa de 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la información de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la asociación CAPECITABINA más docetaxel.

Cálculo de la dosis de CAPECITABINA

Ajustes posológicos durante el tratamiento

General

La toxicidad debida a la administración de CAPECTABINA se puede controlar mediante medicación sintomática y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ejemplo, alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con CAPECITABINA sobre la necesidad de interrumpirlo inmediatamente en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de CAPECITABINA no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas según el grado de toxicidad.

Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos <1,5 x 10^9/l y/o recuento de trombocitos < 100 x 10^9/l no deberán ser tratados con CAPECTAN. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1,0 x 10^9/l ó que el recuento de plaquetas desciende por debajo de 75 x 10^9/l, se debe interrumpir el tratamiento con CAPECTAN.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza CAPECTAN en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza CAPECTAN en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo con la Tabla 3 para CAPECITABINA y conforme con las instrucciones del Prospecto Información para Profesionales del/de los otro/s fármaco/s.

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasarlo, ya sea debido a CAPECTAN o a otro/s medicamento/s, entonces la administración de todo se postergará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los fármacos.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con CAPECTAN, se debe continuar el tratamiento con CAPECTAN y ajustar la dosis del otro medicamento de acuerdo con lo indicado en el Prospecto Información para Profesionales.

Si el tratamiento con el/los otro/s medicamento/s debe ser interrumpido en forma permanente, se podrá reanudarlo con CAPECTAN cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con CAPECTAN.

Esta advertencia se aplica para todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando CAPECTAN se emplea continuamente en combinación con otros medicamentos

Estas modificaciones de las dosis por toxicidad cuando se emplea CAPECTAN en forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo con lo indicado en la Tabla 3 para CAPECITABINA y según lo expresado en el Prospecto Información para Profesionales del/los otro/s fármaco/s.

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para recomendar un ajuste de dosis. Tampoco existe información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

Pacientes con insuficiencia renal

CAPECITABINA está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [*Cockroft y Gault*]). La incidencia de las reacciones adversas de Grados 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m^2. En aquéllos con insuficiencia renal basal moderada, no es necesaria una disminución de la dosis inicial de 1.000 mg/m^2. En aquéllos con insuficiencia renal basal leve (clearance de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de Grados 2, 3 o 4 durante el mismo; en la Tabla 3 se especifica el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento, el clearance de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir la administración de CAPECTAN. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para la terapia combinada *(véase también Pacientes de edad avanzada).*

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para CAPECITABINA en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama.

Pacientes de edad avanzada

- *En monoterapia:* durante el tratamiento con CAPECITABINA en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de Grados 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥ de 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.
- *En combinación con otros medicamentos:* cuando CAPECITABINA se utilizó en combinación con otros medicamentos, los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4, incluyendo aquéllas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con los más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥ 60 años.
- *En combinación con docetaxel:* se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 ó 4 y de reacciones adversas graves relacionadas ambas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años Para aquéllos de 60 años o mayores de esa edad se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de CAPECITABINA al 75% (950 mg/m^2 dos veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes ≥60 años tratados con una dosis inicial reducida de CAPECITABINA en combinación con docetaxel, la dosis de CAPECITABINA podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m^2 dos veces por día.

Formas de administración

Los comprimidos de CAPECTAN se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

Contraindicaciones

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad conocida a CAPECITABINA, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes indicados en la composición del medicamento.
- Durante el embarazo y la lactancia.
- Pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD)
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina *(véase Interacciones).*
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese fármaco.

Precauciones y advertencias

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo- plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren interrupción permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Diarrea

CAPECITABINA puede inducir la aparición de diarrea, esta circunstancia se ha observado en el 50% de los pacientes. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles líquidos y reposición de electrólitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (por ejemplo, loperamida). La NCIC/CTC define la diarrea de Grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de Grado 3 como un incremento 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. La reducción de dosis se realizará según sea necesario *(véase Posología y formas de administración).*

Deshidratación

La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando se administra CAPECTAN concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de Grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con CAPECTAN y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará la terapia hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas implicadas. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante *(véase Posología y formas de administración).*

Síndrome mano-pie

El síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia) de Grado 1, se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

El síndrome mano-pie de Grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente.

El síndrome mano-pie de Grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de Grados 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de CAPECTAN hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a Grado 1. Después del síndrome mano- pie de Grado 3, las dosis posteriores de CAPECTAN deben disminuirse. Cuando CAPECTAN y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se advierte que su empleo podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con CAPECTAN existe cierta evidencia de que el dexpantenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluidos los casos muy raros de prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en quienes tenían antecedentes de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con CAPECITABINA se han descripto arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho *(véase Reacciones adversas).*

Hipocalcemia e hipercalcemia

Se ha observado hipocalcemia e hipercalcemia durante el tratamiento con CAPECITABINA. Se debe tener precaución en pacientes con estos trastornos preexistentes *(véase Reacciones adversas).*

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, metástasis cerebrales o neuropatía *(véase Reacciones adversas).*

Diabetes mellitus o alteraciones de los electrólitos

Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o con alteración de los electrólitos, ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento con CAPECITABINA.

Anticoagulación con derivados de cumarina

En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el ABC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por CAPECITABINA del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con CAPECTAN y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante *(véase Interacciones).*

Pacientes con insuficiencia hepática

En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de CAPECTAN en casos de disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de CAPECTAN si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina >3,0 x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de >2,5 x ULN. El tratamiento con CAPECTAN en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta ≤ 3,0 x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta ≤ 2,5 x ULN. Para el tratamiento combinado de CAPECTAN más docetaxel, véase también *Posología y formas de administración.*

Pacientes con insuficiencia renal

La incidencia de reacciones adversas de Grados 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal *(véanse Posología y formas de administración y Contraindicaciones).*

Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD)

Raramente, se ha asociado con el 5-FU una toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad del DPD (por ejemplo, estomatitis, diarrea, inflamación mucosa, neutropenia y neurotoxicidad).

Los pacientes con actividad DPD baja o ausente, una enzima implicada en la degradación de fluorouracilo, tienen un riesgo mayor de reacciones adversas graves, potencialmente mortales, o mortales causadas por fluorouracilo. Aunque la deficiencia de DPD no puede ser definida con precisión, los pacientes con determinadas mutaciones homocigóticas o ciertas mutaciones compuestas heterocigotas en el locus del gen DPYD que pueden provocar ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de DPD (determinada en ensayos de laboratorio), tienen el mayor riesgo de toxicidad potencialmente mortal o mortal, y no deben ser tratados con CAPECITABINA. Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia completa de actividad DPD.

Los pacientes con deficiencia parcial de DPD (como aquellos con mutaciones heterocigotas en el gen DPYD) y donde los beneficios de CAPECITABINA se consideran superiores a los riesgos (teniendo en cuenta la conveniencia de un régimen alternativo de quimioterapia sin fluoropirimidinas), deben ser tratados con extrema precaución y monitorizar frecuentemente con ajustes de dosis acordes con la toxicidad. No se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis determinada en pacientes con actividad parcial de DPD medida por una prueba específica.

Aquéllos con deficiencia no probada de DPD y tratados con CAPECITABINA, pueden sufrir toxicidades potencialmente mortales, como una sobredosis aguda *(véase Sobredosificación).* En caso de una toxicidad aguda de Grados 2 – 4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente hasta que se resuelva la toxicidad. Una suspensión permanente se debe considerar basado en la evaluación clínica del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado.

Complicaciones oftalmológicas

Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar complicaciones oftalmológicas, tales como queratitis y trastornos de la córnea, sobre todo si tienen antecedentes de alteraciones oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los problemas oculares cuando clínicamente se considere apropiado.

Reacciones cutáneas graves

CAPECITABINA puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica *(véase Reacciones adversas).* CAPECTAN debe discontinuarse permanentemente en pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

CAPECTAN puede causar mareos, fatiga y náuseas. Estos efectos pueden tener una leve o moderada influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con CAPECITABINA. Si la paciente queda embarazada durante la administración de CAPECTAN, ésta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Durante el tratamiento se debe utilizar un método eficaz de anticoncepción.

Embarazo

No existen estudios sobre CAPECTAN en mujeres embarazadas; sin embargo, cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a estas pacientes. La administración de CAPECITABINA produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. CAPECTAN está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si CAPECTAN se elimina en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de CAPECITABINA y sus metabolitos en la leche. Se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con CAPECTAN.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el impacto de CAPECITABINA en la fertilidad. En los estudios pivotales de CAPECITABINA se incluyeron mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método confiable de control de la natalidad para evitar el embarazo durante el estudio y durante un período razonable después de finalizar éste.

En ensayos en animales se han observado efectos en la fertilidad.

Interacciones

Los estudios de interacciones sólo se han llevado a cabo en adultos.

Interacción con otros medicamentos

Sustratos del citocromo P450 2C9

Además de la warfarina, no hay interacciones entre medicamentos en los estudios formales que se han llevado a cabo entre CAPECITABINA y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra CAPECTAN y el sustrato 2C9 (por ejemplo, la fenitoína), *(véase también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina a continuación y en Precauciones y advertencias).*

Anticoagulantes derivados de cumarina

Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con CAPECITABINA concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses después de iniciar la terapia con CAPECITABINA y, en unos pocos casos, dentro del primer mes luego de finalizarlo. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con CAPECITABINA aumentó el ABC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de R- warfarina no se afectó, estos resultados indican que la CAPECITABINA inhibe la isoenzima 2C9, pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina simultáneamente con CAPECTAN deben monitorizarse en forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

Fenitoína: Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de ésta con CAPECITABINA. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína en forma simultánea con CAPECTAN para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

Ácido folínico / Ácido fólico**:** Un estudio de combinación con CAPECITABINA y ácido folínico (leucovorina) mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de CAPECITABINA y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de CAPECITABINA y puede aumentar su toxicidad: la dosis máxima tolerada (DMT) de CAPECTAN en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m^2 por día, mientras que es de sólo 2.000 mg/m^2 por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg, dos veces por día por vía oral). Puede ser significativo un incremento de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de CAPECITABINA. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

Sorivudina y análogos: Se ha descripto una interacción medicamento-medicamento clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, CAPECTAN no debe administrarse junto con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina *(véase Contraindicaciones).* Debe existir al menos un período de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con CAPECTAN.

Antiácidos: Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de CAPECITABINA. Se observó un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de CAPECITABINA y de un metabolito (5'-DFCR); no se registró ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Alopurinol: Se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con CAPECTAN.

Interferón alfa: Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m^2 por día), la DMT de CAPECITABINA fue de 2.000 mg/m^2 por día, mientras que fue de 3.000 mg/m^2 por día cuando se empleó CAPECITABINA sola.

Radioterapia: La dosis máxima tolerada (DMT) de CAPECITABINA en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m^2 mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2.000 mg/m^2 por día, independientemente de que se siga un esquema continuo de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino: Cuando se administró CAPECITABINA en combinación con oxaliplatino o con éste y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a CAPECITABINA o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

Bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la CAPECITABINA o sus metabolitos.

Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les indicó a los pacientes tomar CAPECITABINA dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar CAPECTAN con los mismos, ya que de esta manera disminuye el índice de absorción de CAPECITABINA.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de CAPECITABINA se basa en los datos de más de 3.000 pacientes tratados con CAPECITABINA en monoterapia o con CAPECITABINA en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de CAPECITABINA en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAMs) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por el Investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de CAPECITABINA se enumeran en la Tabla 4 para CAPECITABINA administrado en monoterapia y en la Tabla 5 para CAPECITABINA en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de CAPECITABINA de 1.250 mg/m^2.

Nivel de dosis 1.250 mg/m^2 (dos veces por día)					
	Dosis completa 1.250 mg/m^2	Número de comprimidos por administración (cada toma ha de seradministrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m^2	Dosis reducida (50%) 625 mg/m^2
Superficie corporal (m^2)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
< 1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27-1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39-1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53-1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67-1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79-1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93-2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07-2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
> 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Tabla 2. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de CAPECITABINA de 1.000 mg/m^2.

Nivel de dosis 1.000 mg/m^2 (dos veces por día)					
	Dosis completa 1.000 mg/m^2	Número de comprimidos de 150 mg y/o 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m^2	Dosis reducida (50%) 500 mg/m^2
Superficie corporal (m^2)	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
< 1,26	1.150	1	2	800	600
1,27-1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39-1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53-1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67-1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79-1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93-2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07-2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
> 2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Tabla 3. Esquema de reducción de dosis de CAPECITABINA (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo).

Grados de Toxicidad *	Cambios de dosis durante un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a Grados 0-1	100%
2ª Aparición		75%
3ª Aparición		50%
4ª Aparición	Interrumpir el tratamiento en forma permanente	No corresponde
Grado 3		
1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a Grados 0-1	75%
2ª Aparición		50%
3ª Aparición	Interrumpir el tratamiento en forma permanente	No corresponde
Grado 4		
1ª Aparición	Interrumpir de forma permanente o Interrumpir hasta que remita a Grados 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar	50%
2ª Aparición	Interrumpir en forma permanente	No corresponde

* *Según los* Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá *(NCIC CTG) (versión 1), o los* Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas *(CTCAE) del* Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del Instituto Nacional Estadounidense del Cáncer*, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia,* véase Precauciones y advertencias.

Formato 280 x 460 mm

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con CAPECITABINA en monoterapia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencias			
	Muy frecuentes Todos los Grados	Frecuentes Todos los Grados	Poco frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (Grados 3-4) o considerado de relevancia médica	Raras/ Muy raras Experiencia poscomercialización
Infecciones e infestaciones		Infección por herpes. Nasofaringitis. Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis. Infección del tracto urinario. Celulitis. Amigdalitis. Faringitis. Candidiasis oral. Gripe. Gastroenteritis. Infección fúngica. Infección. Absceso dental	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluso quistes y pólipos)			Lipoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia. Anemia	Neutropenia febril. Pancitopenia. Granulocitopenia. Trombocitopenia. Leucopenia. Anemia hemolítica. Aumento del índice normalizado internacional (INR)/Tiempo prolongado de protrombina	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación. Disminución del peso	Diabetes. Hipopotasemia. Alteración del apetito. Malnutrición. Hipertrigliceridemia	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio. Depresión	Estado de confusión. Ataque de pánico. Humor deprimido. Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea. Letargia. Vértigo. Parestesia. Disgeusia	Afasia. Alteración de la memoria. Ataxia. Síncope. Trastornos del equilibrio. Trastornos sensoriales. Neuropatía periférica	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo. Conjuntivitis. Irritación ocular	Agudeza visual disminuida. Diplopía	Estenosis del conducto lagrimal (rara). Alteración corneal (rara). Queratitis (rara). Queratitis puntiforme (rara)
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo. Dolor de oídos	
Trastornos cardíacos			Angina inestable. Angina de pecho. Isquemia miocárdica. Fibrilación atrial Arritmia. Taquicardia. Taquicardia sinusal. Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara). Prolongación QT (rara). Torsade de pointes (rara). Bradicardia (rara). Vasospasmo (rara)
Trastornos vasculares		Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda. Hipertensión. Petequias. Hipotensión. Rubor con sensación de calor. Sensación de frío periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea. Epistaxis. Tos. Rinorrea	Embolia pulmonar. Neumotórax. Hemoptisis. Asma. Disnea de esfuerzo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea. Vómitos. Náuseas. Estomatitis. Dolor abdominal.	Hemorragia gastrointestinal. Estreñimiento. Dolor abdominal superior. Dispepsia. Flatulencia. Sequedad bucal	Obstrucción intestinal. Ascitis. Enteritis. Gastritis. Disfagia. Dolor abdominal inferior. Esofagitis. Malestar abdominal. Reflujo gastroesofágico. Colitis. Sangre en las heces	
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia. Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara). Hepatitis colestásica (rara)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Rash. Alopecia. Eritema. Sequedad de la piel. Prurito. Hiperpigmentación cutánea. Rash macular. Descamación cutánea. Dermatitis. Trastornos de la pigmentación. Trastornos ungueales	Ampollas. Úlceras cutáneas. Rash. Urticaria. Reacción de fotosensibilidad. Eritema palmar. Hinchazón del rostro. Púrpura. Síndrome de hipersensibilización a la radiación.	Lupus eritematoso cutáneo (rara). Reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara) (véase Precauciones y advertencias)
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades. Dolor de espalda. Artralgia	Hinchazón de las articulaciones Dolor óseo. Dolor facial. Rigidez musculosquelética. Debilidad muscular.	
Trastornos renales y urinarios			Hidronefrosis. Incontinencia urinaria. Hematuria. Nicturia. Aumento de la creatinina sanguínea.	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Hemorragia vaginal.	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga. Astenia	Fiebre. Edema periférico. Malestar. Dolor torácico	Edema. Escalofríos. Sintomatología gripal. Rigidez. Aumento de la temperatura corporal.	

Tabla 5. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con CAPECITABINA en combinación que difieren de las observadas con CAPECITABINA en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con CAPECITABINA en

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencias		
	Muy frecuentes Todos los Grados	Frecuentes Todos los Grados	Raras / Muy raras Experiencia poscomercialización
Infecciones e infestaciones		Herpes zóster. Infección del tracto urinario. Candidiasis oral. Infección del tracto respiratorio superior. Rinitis. Gripe. Infección. Herpes oral*	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia*. Leucopenia. Anemia*. Fiebre neutropénica*. Trombocitopenia	Depresión de médula ósea. Neutropenia febril*	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia. Hiponatremia. Hipomagnesemia. Hipocalcemia. Hiperglicemia	
Trastornos psiquiátricos		Trastornos del sueño. Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia y disestesia. Neuropatía periférica. Neuropatía periférica sensitiva. Disgeusia. Cefalea	Neurotoxicidad. Temblor. Neuralgia. Reacción de hipersensibilidad. Hipoestesia	
Trastornos oculares	Aumento de lagrimeo	Trastornos visuales. Sequedad de ojos. Dolor ocular. Alteración visual. Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Zumbido en los oídos. Hipoacusia	
Trastornos cardíacos		Fibrilación atrial. Isquemia cardíaca/infarto	
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores. Hipertensión. Embolismo y trombosis*	Rubor. Hipotensión. Crisis hipertensiva. Sofocos. Flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta. Disestesia faríngea	Hipo. Dolor faringolaríngeo. Disfonía	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento. Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal. Ulceración bucal. Gastritis. Distensión abdominal. Enfermedad del reflujo gastroesofágico. Dolor bucal. Disfagia. Hemorragia rectal. Dolor en el tracto. inferior del abdomen. Disestesia oral. Parestesia oral. Hipoestesia oral. Molestia abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Función hepática alterada	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia. Alteración ungueal	Hiperhidrosis. Rash eritematoso. Urticaria. Sudores nocturnos	
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia. Artralgia. Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula. Espasmos musculares Trismo. Debilidad muscular	
Trastornos renales y urinarios		Hematuria. Proteinuria. Disminución del clearance de creatinina renal. Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fiebre. Debilidad. Letargia*. Intolerancia a temperatura	Inflamación de las mucosas. Dolor en las extremidades. Dolor. Escalofrios. Dolor torácico. Sintomatología gripal. Fiebre*. Reacciones relacionadas con la infusión. Reacción en el lugar de la inyección. Dolor en el lugar de la infusión. Dolor en el lugar de la inyección	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión	

* Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción adversa se tuvo en cuenta todos los Grados. Para los términos marcados con "*" el cálculo de la frecuencia se basó en las reacciones adversas de Grados 3-4. Las reacciones adversas se han agregado en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación.

CAPECITABINA en monoterapia

CAPECITABINA en terapia de combinación

La Tabla 5 recoge aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de CAPECITABINA en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3.000 pacientes. Las reacciones adversas se han incorporado en el grupo de frecuencia apropiado (muy frecuentes, frecuentes, raras o muy raras) en función de la alta incidencia registrada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y **que difieren** de las observadas con CAPECITABINA en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con CAPECTAN en monoterapia *(véase Tabla 4).* Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de CAPECITABINA concuerdan con las reacciones adversas informadas con CAPECITABINA en monoterapia o con CAPECITABINA en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en las publicaciones y/o en los Prospectos Información para Profesionales respectivos).

Algunas de las reacciones adversas se han observado frecuentemente con el medicamento de combinación (por ejemplo, neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino), o con bevacizumab (por ejemplo, hipertensión); sin embargo, no se debe excluir un agravamiento con la terapia de CAPECITABINA.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de CAPECTAN a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CAPECTAN
CAPECITABINA 500 mg

Comprimidos Recubiertos
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:
CAPECITABINA 500 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Povidona, Opadry II HP, Estearato de magnesio, Oxido de hierro rojo, Oxido de hierro amarillo, Celulosa microcristalina

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

1. QUÉ ES CAPECTAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA

CAPECTAN pertenece al grupo de fármacos conocido como "medicamentos citostáticos", que detienen el crecimiento de células cancerosas. CAPECTAN contiene 500 mg de capecitabina, y por sí mismo no es un medicamento citostático. Sólo después de ser absorbido en el organismo se transforma en un fármaco activo anticáncer (más en el tejido tumoral que en el tejido normal).

CAPECTAN se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, gástrico, o de mama. Además, CAPECTAN se emplea para prevenir la reaparición del cáncer de colon después de la eliminación completa del tumor mediante una operación quirúrgica.
CAPECTAN se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE TOMAR CAPECTAN

No tome CAPECTAN si:

- Es alérgico (hipersensible) a CAPECITABINA o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento informados en su composición. Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este fármaco.
- Anteriormente ha experimentado reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como fluorouracilo).
- Está embarazada o en período de lactancia.
- Tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia).
- Padece enfermedades graves del hígado o problemas de riñón.
- Está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina, sorivudina o una clase similar de estas sustancias como parte del tratamiento para el herpes zóster (varicela o herpes).

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de empezar a tomar CAPECTAN si:

- Sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Sufre trastornos hepáticos o renales.
- Padece o ha padecido problemas cardíacos, por ejemplo, un latido irregular del corazón o dolores en el pecho y espalda provocados por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre al corazón.
- Padece enfermedades del cerebro, por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro, o daño en los nervios (neuropatía).
- Tiene desequilibrio del calcio (chequear en los análisis de sangre).
- Es diabético.
- Debido a las naúseas y vómitos no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo.
- Tiene diarrea.
- Está deshidratado o llega a deshidratarse.
- Tiene desequilibrio de iones en sangre (desequilibrio de electrólitos, chequear en los análisis de sangre).
- Tiene antecedentes de trastornos oculares, ya que necesitará un seguimiento extra de sus ojos.
- Tiene una reacción grave en la piel.

Deficiencia de Dihidropirimidina Deshidrogenasa (DPD)

La deficiencia de DPD, es una condición rara presente al nacer que no suele asociarse con problemas de salud, a menos que tome ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia no reconocida de DPD y toma CAPECTAN, puede experimentar los efectos adversos graves mencionados en *Posibles efectos adversos.*

Niños y adolescentes

CAPECTAN no está indicado en niños y adolescentes. No administre CAPECTAN a niños y adolescentes.

Uso de CAPECTAN con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Esto es muy importante, ya que si toma más de un fármaco a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos. Debe ser muy cuidadoso si está recibiendo alguno de los siguientes medicamentos:

- Para la gota (alopurinol).
- Para disminuir la coagulación de la sangre (cumarina, warfarina).
- Algunos antivirales (sorivudina y brivudina).
- Para las convulsiones o temblores (fenitoína).
- Interferón alfa.
- Radioterapia y ciertos medicamentos usados para el tratamiento del cáncer (ácido folínico, oxaliplatino, bevacizumab, cisplatino, irinotecán).
- Para tratar la deficiencia del ácido fólico.

Toma de CAPECTAN con alimentos y bebidas

Debe tomar CAPECTAN antes de pasados 30 minutos después de haber comido.

Embarazo y lactancia

Antes de iniciar el tratamiento, debe advertir a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada. No debe tomar CAPECTAN si está embarazada o cree que puede estarlo. Si está recibiendo CAPECTAN, no debe amamantar a su hijo. Consulte con su médico antes de recibir un medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Al tomar CAPECTAN puede sentirse mareado, con náuseas o cansado. Por lo tanto, es posible que CAPECTAN pueda afectar su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON CAPECTAN

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.
CAPECTAN debe ser recetado solamente por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Cómo tomarlo

Los comprimidos de CAPECTAN se deben **tragar enteros con agua y en los 30 minutos posteriores a la comida.**

Cuánto tomar

Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de CAPECTAN depende de su superficie corporal. Ésta se calcula midiendo su altura y su peso. La dosis habitual para adultos es de 1.250 mg/m^2 de superficie corporal dos veces por día (mañana y noche). A continuación se mencionan dos ejemplos:

- Una persona cuyo peso sea de 64 kg y mida 1,64 m tiene una superficie corporal de 1,7 m^2, por lo que debe tomar 4 comprimidos de 500 mg y 1 comprimido de 150 mg dos veces por día.
- Una persona cuyo peso sea de 80 kg y mida 1,80 m tiene una superficie corporal de 2,0 m^2, por lo tanto debe tomar 5 comprimidos de 500 mg dos veces por día.

Por lo general, los comprimidos de CAPECTAN se administran durante 14 días seguidos de un período de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ningún comprimido). Este lapso de 21 días es un ciclo de tratamiento.
En combinación con otros medicamentos la dosis habitual en adultos puede ser menos de 1.250 mg/m^2 de superficie corporal, y puede ser necesario que tome los comprimidos durante un período de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin lapso de descanso).
Su médico le indicará qué dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo. Siga exactamente las instrucciones de administración de CAPECTAN indicadas por su médico.
Su médico puede indicarle que tome una combinación de comprimidos de 150 mg y 500 mg para cada dosis.

- Tome los comprimidos por la **mañana** y por la **noche,** según lo prescripto por su médico.
- Tome los comprimidos antes de que hayan pasado **30 minutos después de haber terminado de desayunar o cenar**.
- Es importante que tome toda su medicación según se lo haya recetado su médico.

Si toma más CAPECTAN del que debe

Si ha tomado una dosis de CAPECTAN mayor que la recetada, debe contactar a su médico de inmediato antes de tomar la dosis siguiente.
Podría padecer los siguientes efectos adversos si toma más CAPECTAN del que debe: sensación de malestar, diarrea, inflamación o ulceraciones en los intestinos o en la boca, dolor y sangrado en el intestino o en el estómago, o depresión de la médula ósea (disminución de ciertos tipos de células sanguíneas). Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas.

"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital de Pediatría Sor María Ludovica Tel.: (0221) 451-5555
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

Si olvidó tomar CAPECTAN

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En su lugar, continúe con la pauta posológica recetada y consulte con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con CAPECTAN

La finalización del tratamiento con CAPECTAN no produce efectos adversos. Si está tomando anticoagulantes cumarínicos (que contienen, por ejemplo, acenocumarol), la finalización del tratamiento con capecitabina puede requerir que su médico ajuste las dosis del anticoagulante.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, CAPECTAN puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
DEJE de tomar CAPECTAN inmediatamente y contáctese con su médico si aparecen algunos de estos síntomas:
Diarrea: si tiene un incremento de 4 o más deposiciones con respecto a sus deposiciones normales diarias o experimenta diarrea nocturna.
Vómitos: si vomita más de una vez en un período de 24 horas.
Náuseas: si pierde el apetito y la cantidad de alimento que toma cada día es mucho menos de lo habitual.
Estomatitis: si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta.
Reacción cutánea en manos y pies: si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo de manos y/o pies.
Fiebre: si tiene una temperatura de 38°C o superior.
Infección: si tiene signos de infección causada por bacterias o virus, o por otros organismos.
Dolor en el pecho: si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.
Sindrome de Stevens-Johnson: si tiene erupciones rojas o moradas dolorosas que se propagan y ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (por ejemplo, boca y labios), en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (por ejemplo, bronquitis) y/o fiebre.
Deficiencia de DPD: si tiene deficiencia conocida de DPD, tiene un mayor riesgo de aparición temprana de toxicidad y de reacciones adversas graves, potencialmente mortales o que causen la muerte provocadas por CAPECTAN (por ejemplo, estomatititis, inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad).

Detectados a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 ó 3 días de dejar el medicamento. No obstante, si usted advierte que continúan, contáctese con su médico inmediatamente. Posiblemente éste le aconseje reanudar el tratamiento con una dosis menor.

Además de lo anterior, cuando capecitabina se usa sola, los efectos adversos ***muy frecuentes*** que pueden afectar *a más de 1 de cada 10 personas* son:

- Dolor abdominal.
- Sarpullido, piel seca o con picazón.
- Cansancio.
- Pérdida de apetito (anorexia).

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, **contacte siempre a su médico inmediatamente** cuando comience a sentir algún síntoma. Posiblemente le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con CAPECTAN. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que la reacción adversa continúe o llegue a ser grave.

Otros efectos adversos ***frecuentes*** que pueden afectar *hasta 1 de cada 10 personas* incluyen:

- Disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (chequear los análisis).
- Deshidratación, pérdida de peso.
- Falta de sueño (insomnio), depresión.
- Dolor de cabeza, somnolencia, mareo, sensación rara en la piel (sensación de hormigueo o entumecimiento), alteraciones del gusto.
- Irritación ocular, aumento de lágrimas, enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis).
- Inflamación de las venas (tromboflebitis).
- Dificultad para respirar, hemorragias nasales, tos, rinorrea.
- Herpes labial o infecciones por otros herpes.
- Infecciones pulmonares o de las vías respiratorias (por ejemplo, neumonía o bronquitis).
- Hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, indigestión, flatulencias, sequedad bucal.
- Sarpullido en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento cutáneo, piel seca, picazón (prurito), trastornos de las uñas y cambio de color/pérdida/inflamación de la piel.
- Dolor en las articulaciones, o en las extremidades, pecho o espalda.
- Fiebre, hinchazón de las piernas, sensación de malestar.
- Trastornos hepáticos (chequear los análisis) y aumento de bilirrubina en sangre (excretada por el hígado).

Otros efectos adversos ***poco frecuentes*** que pueden afectar *hasta 1 de cada 100 personas* incluyen:

- Infecciones en la sangre, en el tracto urinario, en la piel, en la nariz y garganta, por hongos (incluyendo los de la boca); gripe, gastroenteritis, abscesos dentales.
- Inflamación de la piel (lipomas).
- Disminución de las células sanguíneas incluyendo las plaquetas, dilución de la sangre (chequear los análisis).
- Alergias.
- Diabetes, disminución de potasio en sangre, malnutrición, incremento de triglicéridos en sangre.
- Estado de confusión, ataques de pánico, depresión, disminución de la libido.
- Dificultad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastorno del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y sensaciones alteradas.
- Visión borrosa o doble.
- Vértigos, dolor de oídos.
- Latidos irregulares del corazón y palpitaciones (arritmias), dolor de pecho y ataque cardíaco (infarto).
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, presión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías (piernas), manchas moradas en la piel.
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, disnea de esfuerzo.
- Obstrucción intestinal, acumulación de líquido en el abdomen, inflamación del intestino delgado o grueso, del estómago o del esófago, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, acidez (reflujo de los alimentos desde el estómago), sangre en las heces.
- Ictericia (coloración amarillenta en piel y ojos).
- Úlcera cutánea y ampollas, reacción de la piel con la luz del sol, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara.
- Hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor de huesos, debilidad o rigidez muscular.
- Retención de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de la micción durante la noche, incontinencia, sangre en la orina, incremento de creatinina en sangre (signo de disfunción renal).
- Sangrado inhabitual de la vagina.
- Hinchazón (edema), escalofríos y rigidez.
- Algunos de estos efectos adversos son más frecuentes cuando CAPECTAN se utiliza con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer. Otras reacciones adversas observadas son las siguientes:

Efectos adversos ***frecuentes*** que pueden afectar *hasta 1 de cada 10 personas* incluyen:

- Disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre.
- Dolor neuropático.
- Zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición.
- Inflamación en las venas.
- Hipo, cambio en la voz.
- Dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor en la mandíbula.
- Sudoración, sudores nocturnos.
- Espasmos musculares.
- Dificultad para orinar, sangre o proteínas en la orina.
- Moretones o reacciones en el lugar de la inyección (causados por los medicamentos administrados en inyección simultánea).

Efectos adversos ***raros*** que pueden afectar *hasta 1 de cada 1.000 personas* incluyen:

- Estrechamiento u obstrucción del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal).
- Insuficiencia hepática.
- Inflamación que conduce a la disfunción u obstrucción en la secreción de bilis (hepatitis colestásica).
- Cambios específicos en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT).
- Ciertos tipos de arritmias (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia).
- Inflamación de los ojos que provoca dolor ocular y posibles problemas de visión.
- Inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas debido a una enfermedad del sistema inmunológico.

Efectos adversos ***muy raros*** que pueden afectar *hasta 1 de cada 10.000 personas* son:

- Reacciones graves en la piel, tales como, erupciones cutáneas, úlceras y ampollas que puedan implicar úlceras en la boca, nariz, genitales, manos, pies y ojos (ojos rojos e hinchados).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de CAPECTAN a la Dirección Técnica de Microsules Argentina, Tel.: 03327-452629.
En forma alternativa esta información puede ser reportada ante ANMAT.

"*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30° C, en su envase original.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Presentación

Envases con 120 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.013

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico**.**

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires y/o Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Fecha última revisión: 27/12/2016

M3060588-3

MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.
Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires. Tel: 03327–452629
www.microsules.com.ar