



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:** DI-2023-7626-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 15 de Septiembre de 2023

**Referencia:** 1-0047-2000-000286-19-1

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000286-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada de BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL) .

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° inciso e) del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que por su parte la DERM aprobó los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial CORRETAL y nombre/s genérico/s CAPECITABINA , con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 06/06/2023 15:56:08, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 06/06/2023 15:56:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 06/06/2023 15:56:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 06/06/2023 15:56:08 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización dela especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000286-19-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2023.09.15 16:55:50 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO**

**CORRETAL**  
**CAPECITABINA 500 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
**Vía Oral**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA BRASILEIRA

**Contenido:** 120 comprimidos recubiertos (#)

**Composición:**

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

Capecitabina 500 mg

Excipientes:

*Núcleo:* Lactosa anhidra 31,033 mg, Celulosa microcristalina (tipo 102) 23,380 mg, Hipromelosa 12,309 mg, Croscarmelosa sódica 36,900 mg, Edetato disódico 0,615 mg, Estearato de magnesio 10,763 mg.

*Cubierta:* Hipromelosa 18,889 mg, Polietilenglicol 1,868 mg, Dióxido de titanio 6,753 mg, óxido de hierro rojo (CI 77491) 0,167 mg.

**Contiene Lactosa.**

**Indicaciones y Posología:** ver prospecto adjunto.

**Conservación:** Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C. Proteger de la humedad.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.  
Certificado N°

Importado por:

**Eurofarma Argentina S.A.**

Av. San Martín 4550, La Tablada, Bs. As., Argentina. CP: B1751AAP

Tel: (5411) 4003-6400

Dirección técnica: Farmacéutico Sergio Omar Berrueta, MP 21451

Elaborado en:

**Eurofarma Laboratórios S.A.**

Rodovia Castelo Branco N° 3565 KM 35.6, Barrio Itaqui, Itapevi, San Pablo, Brasil

Lote:

Vencimiento:

(#) - NOTA: mismo texto para los envases conteniendo 60, 120 comprimidos recubiertos y 240 comprimidos recubiertos USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

**BERRUETA Sergio Omar**

Firmado digitalmente por **RFRI IFTA Sergio Omar**  
Fecha: 2023.06.06 15:33:4  
**LIMERES Manuel**  
**Rodolfo**  
**CUIL 20047031932**



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**CORRETAL**  
**CAPECITABINA 500 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
**Vía Oral**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA BRASILEIRA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Este medicamento contiene lactosa  
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, p. ej. galactosemia, insuficiencia de lactasa de lapp o de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es **Corretal** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Corretal**
3. Cómo tomar **Corretal**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **Corretal**
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es Corretal y para qué se utiliza**

Corretal pertenece al grupo de fármacos conocido como “medicamentos citostáticos”, que detienen el crecimiento de células cancerosas. Corretal contiene capecitabina, y por sí mismo no es un medicamento citostático. Sólo tras ser absorbido en el organismo se transforma en un medicamento activo anti-cáncer (más en el tejido tumoral que en el tejido normal).

Corretal se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, gástrico, o de mama. Además, Corretal se usa para prevenir la aparición de nuevo del cáncer de colon tras la eliminación completa del tumor mediante cirugía.

Corretal se puede utilizar sólo o en combinación con otros medicamentos.

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Corretal**

#### **No tome Corretal**

- si es alérgico a capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento,
- si anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como fluorouracilo),
- si está embarazada o en periodo de lactancia,

- si tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia),
- si tiene enfermedades graves de hígado o problemas de riñón,
- si sabe que no tiene ninguna actividad de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD),
- si 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 zoster (varicela o herpes).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte con su médico antes de empezar a tomar Corretal

- si sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD)
- si padece enfermedades de hígado o riñón
- si padece o ha padecido problemas de corazón por ejemplo, un latido irregular del corazón o dolores en el pecho y espalda provocado por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre al corazón
- si padece enfermedades del cerebro (por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro, o daño en los nervios (neuropatía))
- si tiene desequilibrio del calcio (ver en los análisis de sangre)
- si padece diabetes
- si debido a las náuseas y vómitos no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo
- si tiene diarrea
- si está deshidratado o llega a deshidratarse
- si tiene desequilibrio de iones en sangre (desequilibrio de electrolitos, ver en análisis)
- si tiene antecedentes de problemas en los ojos, ya que necesitará un seguimiento extra de sus ojos
- si tiene una reacción grave en la piel.

### Deficiencia de DPD

La deficiencia de DPD, es un trastorno raro 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 Corretal, tiene un mayor riesgo de aparición temprana y aguda de los efectos adversos graves mencionados en la sección 4. Posibles efectos adversos. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si está preocupado por cualquiera de los efectos adversos o si padece cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto (ver *Posibles efectos adversos*).

### **Niños y adolescentes**

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

### **Uso de Corretal con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es muy importante, ya que si toma más de un medicamento a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos. Tiene que ser muy cuidadoso si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos para la gota (alopurinol),
- medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (cumarina, warfarina),
- algunos medicamentos antivirales (sorivudina y brivudina),
- medicamentos para las convulsiones o temblores (fenitoína),
- interferón alfa,
- radioterapia y ciertos medicamentos usados para el tratamiento del cáncer (ácido folínico,

oxaliplatino, bevacizumab, cisplatino, irinotecán),  
• medicamentos utilizados para tratar la deficiencia de ácido fólico.

### **Toma de Corretal con alimentos y bebidas**

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

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar Corretal si se encuentra embarazada o cree que puede estarlo. No debe dar de mamar al bebé si está tomando Corretal.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Corretal contiene lactosa anhidra**

Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Corretal**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Corretal debe ser recetado solamente por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de Corretal 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<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces al día (mañana y noche)

**Su médico le indicará que dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo necesita tomarla.**

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

Los comprimidos de Corretal por lo general se administran durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ningún comprimido). Este periodo de 21 días es un ciclo de tratamiento.

En combinación con otros medicamentos la dosis habitual en adultos puede ser de menos de 1.250 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, y puede ser necesario que tome los comprimidos durante un periodo de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin periodo de descanso).

### **Si toma más Corretal del que debe,**

Si toma más Corretal del que debe, contacte con su médico lo antes posible antes de tomar la dosis siguiente.

Podría padecer los siguientes efectos adversos si toma más capecitabina de la que debe: sensación de malestar, diarrea, inflamación o ulceraciones en la tripa o en la boca, dolor o 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.

**Si olvidó tomar Corretal**

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

**Si interrumpe el tratamiento con Corretal**

La interrupción del tratamiento con capecitabina no produce efectos adversos. En caso que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (conteniendo p. ej. 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, pregunte a su médico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

DEJE de tomar Corretal inmediatamente y póngase en contacto 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 de cada día o tiene diarrea nocturna.
- **Vómito:** 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 menor de lo habitual.
- **Estomatitis:** si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta.
- **Reacción cutánea en las manos y pies:** si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo en 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 u otros organismos.
- **Dolor en el pecho:** si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.
- **Síndrome de Steven-Johnson:** si tiene erupciones rojas o moradas dolorosas que se propagan y ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (p.ej. boca y labios), en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p.ej. bronquitis) y/o fiebre.
- **Deficiencia de DPD:** si tiene una 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 CORRETAL (ej. estomatitis, inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad).

Detectados a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 ó 3 días de interrumpir el tratamiento. No obstante, si estos efectos adversos continúan, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Puede que su médico le aconseje reanudar el tratamiento con una dosis más baja.

La reacción cutánea en las manos y pies puede conducir a la pérdida de la huella dactilar, lo cual puede afectar a su identificación mediante el análisis de la huella dactilar.

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

- dolor abdominal
- sarpullido, piel seca o con picor
- cansancio
- pérdida de apetito (anorexia)

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, contacte siempre con su médico inmediatamente cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con Corretal. Esto ayudará a reducir la



probabilidad de que el efecto adverso continúe o llegue a ser grave.

Otros efectos adversos son:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:

- disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (mirar en 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, moqueo nasal
- 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, gases (aumento de flatulencias), sequedad de boca
- sarpullidos en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón (prurito), cambio de color de la piel, pérdida de la piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas
- dolor en las articulaciones, o en las extremidades, pecho o espalda
- fiebre, hinchazón de las extremidades, sensación de malestar
- problemas con la función del hígado (visto en los análisis de sangre) y aumento de bilirrubina en sangre (excretada por el hígado)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) incluyen:

- infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel, infección en la nariz y garganta, infecciones por hongos (incluyendo los de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales
- inflamación de la piel (lipomas)
- disminución de las células sanguíneas incluido las plaquetas, dilución de la sangre (visto en 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 problemas con la sensación
- visión borrosa o doble
- vértigos, dolor de oídos
- latidos irregulares del corazón y palpitaciones (arritmias), dolor de pecho y ataque al corazón (infarto)
- formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, tensión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías, 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 de la piel y de los 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
- acumulación de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de la micción durante la noche, incontinencia, sangre en la orina, aumento de creatinina en sangre (signo de disfunción renal)

- sangrado inusual de la vagina
- hinchazón (edema), escalofríos y rigidez.

Algunos de estos efectos adversos son más frecuentes cuando capecitabina se utiliza con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer. Otros efectos adversos observados son los siguientes:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) incluyen:

- disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre
- dolor neuropático
- pitido o zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición
- inflamación de 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
- moratones o reacciones en el lugar de la inyección (causadas por los medicamentos administrados en inyección al mismo tiempo)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas), son:

- estrechamiento u obstrucción del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal)
- fallo hepático
- 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 causa 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 (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas), son:

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

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto, 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”*

### **5. Conservación de Corretal**

#### **Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.**

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C. Proteger de la humedad.

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Corretal**

- El principio activo es capecitabina.

Corretal 500 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido contiene 500 mg de capecitabina

- Los demás componentes Excipientes: *Núcleo:* Lactosa anhidra 31,033 mg, Celulosa microcristalina (tipo 102) 23,380 mg, Hipromelosa 12,309 mg, Croscarmelosa sódica 36,900 mg, Edetato disódico 0,615 mg, Estearato de magnesio 10,763 mg.  
*Cubierta:* Hipromelosa 18,889 mg, Polietilenglicol 1,868 mg, Dióxido de titanio 6,753 mg, óxido de hierro rojo (CI 77491) 0,167 mg.

**Contenido del envase**

Corretal 500 mg: Estuche conteniendo 60, 120 y 240\* comprimidos recubiertos

\* USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

“Ante la eventualidad 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 A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655”

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
NO USAR ESTE PRODUCTO DEPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE**

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MÉDICA  
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.  
Certificado N°

Importado por:

**Eurofarma Argentina S.A.**

Av. San Martín 4550, La Tablada

Bs. As., Argentina. CP: B1751AAP

Tel/Fax: (54-11) 4003-6400

Dirección técnica: Farmacéutico Sergio Omar Berrueta, MP 21451

Elaborado en:

**Eurofarma Laboratórios S.A.**

Rodovia Castelo Branco N° 3565 KM 35.6

Barrio Itaqui, Itapevi, San Pablo, Brasil

**Fecha de última revisión:**

**BERRUETA Sergio Omar**

Firmado digitalmente por BERRUETA

Sergio Omar

Fecha: 2023.06.06 15:07:30 -03'00'

## PROYECTO DE PROSPECTO

**CORRETAL**  
**CAPECITABINA 500 mg**

**Comprimidos recubiertos**  
**Vía Oral**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA BRASILEIRA

Este medicamento contiene lactosa  
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, p. ej. galactosemia, insuficiencia de lactasa de lapp o de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

### **COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA**

#### **Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:**

Capecitabina 500 mg

Excipientes:

*Núcleo:* Lactosa anhidra 31,033 mg, Celulosa microcristalina (tipo 102) 23,380 mg, Hipromelosa 12,309 mg, Croscarmelosa sódica 36,900 mg, Edetato disódico 0,615 mg, Estearato de magnesio 10,763 mg.

*Cubierta:* Hipromelosa 18,889 mg, Polietilenglicol 1,868 mg, Dióxido de titanio 6,753 mg, óxido de hierro rojo (CI 77491) 0,167 mg.

#### **ACCION TERAPEUTICA**

Antineoplásico (antimetabolito).

Código ATC: L01BC06

#### **INDICACIONES:**

Corretal está indicado para el tratamiento de:

- para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).
- cáncer colorrectal metastásico.
- tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.
- en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

##### **Propiedades farmacodinámicas**

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver *Propiedades farmacocinéticas*). 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.

### **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

La farmacocinética de capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m<sup>2</sup>/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 AUC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU de forma mayor que la proporción de dosis, debido a una farmacocinética no lineal 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 de 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 de AUC de 5'-DFUR y del AUC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m<sup>2</sup> en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> en horas) fue 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores del AUC<sub>0-∞</sub> en µg.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

### **Distribución**

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.

### **Biotransformación**

En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la 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). Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero 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 el enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (FUH2) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la  $\beta$ -ureido-propionasa transforma el FUPA a  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (ver secciones *Contraindicaciones y 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 ensayos fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel ( $C_{max}$  y AUC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

### **Farmacocinética en poblaciones especiales**

Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población tras el tratamiento con capecitabina de 505 pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, 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 cancerosos 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.**

En base a un estudio de farmacocinética en pacientes cancerosos con insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el aclaramiento de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% aumento del AUC cuando el aclaramiento de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

### **Pacientes de edad avanzada.**

En base a los análisis de farmacocinética en la población, que incluyeron pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) e incluyó 234 (46%) de pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El AUC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el AUC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

### **Factores étnicos.**

Tras la administración oral de 825 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron una  $C_{max}$  inferior, alrededor de un 36%, y un AUC un 24%

menor de capecitabina que los pacientes caucásicos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron también una Cmax un 25% inferior y una AUC un 34% menor de FBAL que los pacientes caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU).

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Corretal solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos 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 una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Corretal de 1.250 mg/m<sup>2</sup> y 1.000 mg/m<sup>2</sup> se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de capecitabina a macacos de Java y ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (p.ej. prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no así tras la administración oral repetida (1.379 mg/m<sup>2</sup>/día).

Un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no ha evidenciado carcinogenicidad con capecitabina.

Durante los estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con capecitabina; sin embargo, este efecto revirtió 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 (ver *Fertilidad, embarazo y lactancia*).

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. A altas dosis se observaron 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 (ej: 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**

Posología recomendada (ver *Propiedades farmacodinámicas*):

### **Monoterapia**

#### Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de capecitabina cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante del 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<sup>2</sup> administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 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, la dosis inicial recomendada de capecitabina debe reducirse a 800 – 1.000 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día cuando se administra de forma continuada (ver *Propiedades farmacodinámicas*). En la combinación con irinotecán, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de capecitabina.

Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban capecitabina en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda 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<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la Ficha Técnica de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel.

### Cálculo de la dosis de Corretal

**Tabla 1** Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.250 mg/m<sup>2</sup>

Nivel de dosis de 1.250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día)		
Superficie corporal	Dosis por administración	Número de tabletas de 500 mg por administración (cada toma debe administrarse por la mañana y por la noche).
≤1.26- 1.38	1500	3
1.39-1.78	2000	4
1.79-2,18	2500	5
≥ 2,19 *	2500 - 3000	5 - 6

\*El médico debe realizar una evaluación riesgo-beneficio para elegir la dosis adecuada.

**Tabla 2** Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de capecitabina de 1.000 mg/m<sup>2</sup>

Nivel de dosis de 1.000 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día)		
Superficie corporal	Dosis por administración	Número de tabletas de 500 mg por administración (cada toma debe administrarse por la mañana y por la noche).
≤1.26- 1.38	1000	2
1.39-1.78	1500	3
1.79-2,18	2000	4
≥ 2,19 *	2000 a 2500	4 - 5

\*El médico debe realizar una evaluación riesgo-beneficio para elegir la dosis adecuada.



Ajustes posológicos durante el tratamiento

General

La toxicidad debida a la administración de capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático 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 potencialmente mortales, como por ej., 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 interrumpir inmediatamente el tratamiento 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 en función de la toxicidad:

**Tabla 3 Pauta de reducción de dosis de capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)**

Grados de toxicidad*	Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
• <i>Grado 1</i>	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
• <i>Grado 2</i>		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
-2ª aparición		75%
-3ª aparición		50%
-4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• <i>Grado 3</i>		
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• <i>Grado 4</i>		
-1ª aparición	Interrumpir de forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
-2ª aparición	Interrumpir de forma permanente	No procede

\*Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute 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 US National Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver *Advertencias y precauciones*.

Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $<1,5 \times 10^9/l$  y/o recuento de trombocitos  $<100 \times 10^9/l$  no deberán ser tratados con capecitabina. 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  $1,0 \times 10^9/l$  o que el recuento de plaquetas cae por debajo de  $75 \times 10^9/l$ , se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

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

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo a la tabla 3 anterior para capecitabina y conforme a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) medicamento(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a capecitabina o a otro(s) medicamento(s), entonces la administración de todo el tratamiento se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los medicamentos.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con capecitabina, se debe continuar el tratamiento con capecitabina y se debe ajustar la dosis del otro medicamento de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica.

Si el tratamiento con el(los) otro(s) medicamento(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con capecitabina cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con capecitabina.

Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales.

*Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos*

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina de forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar según lo indicado en la tabla 3 para capecitabina y de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) medicamento(s).

**Ajustes posológicos en poblaciones especiales**

*Insuficiencia hepática*

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

*Insuficiencia renal*

Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento 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<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1.000 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento 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 grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la tabla 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Corretal. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también “*Pacientes de edad avanzada*”).

### Pacientes de edad avanzada

Durante el tratamiento con capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes  $\geq 60$  años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando capecitabina se utilizó en combinación con otros medicamentos los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes  $\geq 60$  años.

- En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (ver *Propiedades farmacodinámicas*). Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75% (950 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes  $\geq 60$  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<sup>2</sup> dos veces al día.

### 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.

### **Forma de administración**

Los comprimidos de Corretal 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 a capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo,
- En pacientes con ausencia completa probada de actividad de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) (ver *Advertencias y precauciones*),
- Durante el embarazo y la lactancia,
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves,
- En pacientes con insuficiencia hepática grave,
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min),
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*),
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Efectos tóxicos que limitan la dosis**

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 la interrupción permanente del tratamiento, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

#### **Diarrea**

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (ej. 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 aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de  $\geq 10$  deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (ver *Posología y forma 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 capecitabina se da concomitantemente con 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 capecitabina y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (ver *Posología y forma 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. El síndrome mano-pie 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. El síndrome mano-pie persistente o grave (Grado 2 y por encima) puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares, lo cual puede afectar a la identificación del paciente. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse. Cuando capecitabina 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 recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con Corretal existe cierta evidencia que el dexpanthenol 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 la prolongación QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con capecitabina se ha descrito 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 (ver *Reacciones adversas*).

**Hipo o hipercalcemia**

Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo- o hipercalcemia pre-existente (ver *Reacciones adversas*).

**Enfermedad del sistema nervioso central o periférico**

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

**Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos**

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

**Anticoagulación con derivados de cumarina**

En un estudio de interacción con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el AUC 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 capecitabina 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 (ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

**Insuficiencia hepática**

En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de capecitabina en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de capecitabina en caso de que se presenten 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 capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta  $\leq 3,0$  x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta  $\leq 2,5$  x ULN.

**Insuficiencia renal**

La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal (ver secciones *Posología y forma 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 de la DPD (por ejemplo estomatitis, diarrea, inflamación de las mucosas, neutropenia y neurotoxicidad).

Los pacientes con actividad baja o sin actividad DPD, una enzima implicada en la degradación del fluorouracilo, tienen un mayor riesgo de reacciones adversas graves, potencialmente mortales o que causen la muerte provocadas por el fluorouracilo. Aunque la deficiencia de DPD no puede ser definida con precisión, se sabe que los pacientes con determinadas mutaciones homocigotas o determinadas mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (ej. variantes DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o casi total de la actividad enzimática de DPD (determinada en ensayos de laboratorio), tienen el mayor riesgo de toxicidad potencialmente mortal o que cause la muerte y no deben tratarse con Capecitabina (ver *Contraindicaciones*) Ninguna dosis ha demostrado ser segura en pacientes con ausencia total de actividad DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del DPYD (incluyendo las variantes DPYD\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) han demostrado tener mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con capecitabina.

La frecuencia del genotipo heterocigoto DPYD\*2A en el gen DPYD de pacientes caucásicos es de aproximadamente 1%, de 1,1% para c.2846A>T, de 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de 0,07 a 0,1% para c.1679T>G. Debe considerarse la genotipificación de estos alelos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de toxicidad grave. Los datos de la frecuencia de estas variantes de DPYD en poblaciones distintas a la caucásica son limitados. No puede descartarse que otras variantes raras puedan asociarse con un mayor riesgo de toxicidad grave.

Los pacientes con deficiencia parcial de DPD (como aquellos con mutaciones heterocigotas en el gen DPYD) y donde se considere que los beneficios de Corretal superan los riesgos (teniendo en cuenta la conveniencia de un régimen de quimioterapia sin fluoropirimidinas alternativo), deben

tratarse con extrema precaución y monitorizar frecuentemente con ajustes de dosis acordes a la toxicidad. Se debe considerar la reducción de la dosis inicial en estos pacientes para evitar una toxicidad grave. No hay datos suficientes para recomendar una dosis específica en pacientes con actividad parcial de DPD medida por una prueba específica. Se ha notificado que las variantes DPYD\*2A, c.1679T>G conducen a una mayor reducción de la actividad enzimática que otras variantes, con un mayor riesgo de efectos adversos. Actualmente, se desconocen las consecuencias sobre la eficacia de una dosis reducida. Por lo tanto, en ausencia de toxicidad grave, se puede incrementar la dosis siempre que el paciente este cuidadosamente monitorizado.

Los pacientes con pruebas negativas para los alelos arriba mencionados pueden seguir teniendo riesgo de sufrir eventos adversos graves.

En pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con capecitabina, así como en aquellos pacientes con pruebas negativas para las variaciones específicas del DPYD, pueden ocurrir toxicidades potencialmente mortales, como una sobredosis aguda (ver *Sobredosificación*). En caso de una toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente. Una interrupción permanente se debe considerar basada 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 trastornos oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los trastornos oculares cuando clínicamente se considere apropiado.

### **Reacciones cutáneas graves**

Corretal puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento con Corretal en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

Como este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (Lapp lactasa) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

## **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### **Interacción con otros medicamentos**

#### Sustratos del citocromo P-450 2C9

Aparte de la warfarina, no se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre la capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se coadministra capecitabina y el sustrato 2C9 (p. ejemplo la fenitoína). Ver también las interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina a continuación, y en las *Advertencias y precauciones*.

#### 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 cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. 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 AUC 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 el isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de 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 capecitabina con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína concomitantemente con capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

#### Ácido folínico/ácido fólico

Un estudio de combinación de 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 su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> por día mientras que es de sólo 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando capecitabina se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral). Puede ser relevante un aumento 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 descrito una interacción 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, capecitabina no debe administrarse junto con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (ver *Contraindicaciones*). Debe existir al menos un periodo 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 capecitabina.

#### Antiácido

Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Hubo un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo 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 del 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.

#### Interferón alfa

Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m<sup>2</sup> por día), la DMT de capecitabina fue de 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día mientras que fue de 3.000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se empleó capecitabina sola.

#### Radioterapia

La dosis máxima tolerada (MTD) de capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup> mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD de capecitabina es de 2.000 mg/m<sup>2</sup> por día independientemente de que se siga una pauta continua 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 en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

### Bevacizumab

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 dio instrucción a los pacientes para 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 capecitabina con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina (ver *Propiedades farmacocinéticas*).

## **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 se queda embarazada durante el tratamiento con capecitabina, esta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Durante el tratamiento se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción.

### Embarazo

No existen estudios sobre capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que capecitabina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. 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. Capecitabina está contraindicado durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si capecitabina 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 capecitabina.

### Fertilidad

No hay datos sobre Corretal y su impacto en la fertilidad. En los estudios pivotaes de Capecitabina se incluyeron mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método aceptable del control de la natalidad para evitar el embarazo durante el estudio y durante un período razonable después de finalizar éste.

En estudios en animales se han observado efectos en la fertilidad (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de capecitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Capecitabina puede causar mareos, fatiga y náuseas.

## **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. En la sección *Propiedades farmacodinámicas*, se detallan los principales ensayos realizados, incluyendo el diseño de los mismos y los principales resultados de eficacia.

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.

#### Tabla de 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 administrada en monoterapia y en la tabla 5 para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las RAMs se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Capecitabina en Monoterapia

En la tabla 4 se incluyen las RAMs asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.900 pacientes (estudios M66001, SO14695, y SO14796). Las RAMs se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

Tabla 4 Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco Frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Infección por herpes, Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe, Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales	
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</i>	-	-	Lipoma	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	-	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR)/ Tiempo prolongado de protrombina	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	-	Hipersensibilidad	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceridemia,	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)
<i>Trastornos oculares</i>	-	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara)

Sistema de Clasificación de Organos	Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco Frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	-	Vértigo, Dolor de oídos	
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	-	Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica/infarto, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara), bradicardia (rara), vasoespasmo (rara)
<i>Trastornos vasculares</i>	-	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	-	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca	Obstrucción intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor en el tracto inferior del abdomen, Esofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces	
<i>Trastornos hepato biliares</i>	-	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar**	Rash, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Rash macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal	Ampollas, Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, 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) (ver sección 4.4)

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco Frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Dolor en las extremidades, Dolor de espalda, Artralgia	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	-	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	-	-	Hemorragia vaginal	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga, Astenia	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal	

\*\* Basado en la experiencia poscomercialización, el síndrome eritrodisestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares (ver *Advertencias y Precauciones*)

#### Capecitabina en terapia de combinación

La tabla 5 recoge aquellas RAMs 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 RAMs se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuentes o Frecuentes) en función de la alta incidencia observada 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 capecitabina en monoterapia (ver tabla 4). Las RAMs poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente).

Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el medicamento de combinación (ej. neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo no se debe excluir un agravamiento con la terapia de capecitabina.

Tabla 5 Resumen de las RAMs 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 monoterapia

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, *Infección, Herpes oral	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	*Neutropenia, *Leucopenia, *Anemia, *Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, *Neutropenia febril	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	Hipersensibilidad	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Alteraciones del sueño, Ansiedad	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Parestesia y disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia	
<i>Trastornos oculares</i>	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	Zumbido en los oídos, Hipoacusia	
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	Fibrilación atrial, Isquemia cardíaca/infarto	
<i>Trastornos vasculares</i>	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, *Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía	

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, 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	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Alteración de la función hepática	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia, Alteración ungueal	Hiperhidrosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Hematuria, Proteinuria, Disminución del aclaramiento renal de creatinina, Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Pirexia, Debilidad, Letargia, Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la perfusión, Dolor en el lugar de la inyección	
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Contusión	

+Para el cálculo de la frecuencia de cada RAM se tuvo en cuenta todos los grados. Para los términos marcados con “+” el cálculo de la frecuencia se basó en las RAMs de grado 3-4. Las RAMs se han añadido en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación.

#### Descripción de las reacciones adversas relevantes

##### Síndrome mano-pie (ver Advertencias y Precauciones)

Para la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un brazo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1000 mg/m<sup>2</sup> administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en 2.066 pacientes (43%) después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina [IC del 95%: 201 - 288]. En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina (0,1\* kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente  $\geq 1$ ).

#### Diarrea (ver Advertencias y Precauciones)

Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido observado en más del 50% de los pacientes.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento en la dosis acumulada de capecitabina (0,1\*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

#### Cardiotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones)

Además de las RAMs descritas en las tablas 4 y 5, y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase III y 5 ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes RAMs con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

#### Encefalopatía

Además de las RAMs descritas en las tablas 4 y 5, y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

#### Poblaciones especiales

##### **Pacientes de edad avanzada (ver Posología y Forma de Administración)**

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de  $\geq 60$  años tratados con capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con  $\geq 60$  años tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes  $< 60$  años.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

### **Sexo**

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

### **Pacientes con insuficiencia renal** (ver *Posología y forma de administración, Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas*):

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n=268, versus 41% en leves n=257 y 54% en moderados n=59, respectivamente) (ver *Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

### **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.

“Ante la eventualidad 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 A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655”

### **PERIODO DE VALIDEZ**

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

### **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C. Proteger de la humedad.

### **PRESENTACIONES**

Corretal 500 mg: Estuche conteniendo 60, 120 y 240\* comprimidos recubiertos

\* USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

**TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL  
ENVASE**

**NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MÉDICA  
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.  
Certificado N°





Importado por:

**Eurofarma Argentina S.A.**

Av. San Martín 4550, La Tablada - Bs. As., Argentina. CP: B1751AAP

Tel: (5411) 4003-6400

Dirección técnica: Farmacéutico Sergio Omar Berrueta, MP 21451

Elaborado en:

**Eurofarma Laboratórios S.A.**

Rodovia Castelo Branco N° 3565 KM 35.6, Barrio Itaqui, Itapevi, San Pablo, Brasil

*Fecha de última revisión:*

**BERRUETA Sergio Omar** Firmado digitalmente por BERRUETA  
Sergio Omar  
Fecha: 2023.06.06 15:34:23 -03'00'



LIMERES Manuel  
Rodolfo 22  
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**CORRETAL**

**CAPECITABINA 500 mg**

**Comprimidos recubiertos**

Lote:

Vencimiento:

**BERRUETA**  
**A Sergio**  
**Omar**

Firmado  
digitalmente por  
BERRUETA Sergio  
Omar  
Fecha: 2023.06.05  
15:33:29 -03'00'

Buenos Aires, 21 DE SEPTIEMBRE DE 2023.-

**DISPOSICIÓN N° 7626**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 59945**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: EUROFARMA ARGENTINA S.A

Nº de Legajo de la empresa: 6041

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: CORRETAL

Nombre Genérico (IFA/s): CAPECITABINA

Concentración: 500 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

CAPECITABINA 500 mg

**Excipiente (s)**

CROSCARMELOSA SODICA 36,9 mg NÚCLEO 1  
 CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 102) 23,38 mg NÚCLEO 1  
 EDETATO DISODICO 0,615 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 10,763 mg NÚCLEO 1  
 LACTOSA ANHIDRA 31,033 mg NÚCLEO 1  
 HIPROMELOSA 12,309 mg NÚCLEO 1  
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,167 mg CUBIERTA 1  
 POLIETILENGLICOL 1,868 mg CUBIERTA 1  
 DIOXIDO DE TITANIO 6,753 mg CUBIERTA 1  
 HIPROMELOSA 18,889 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER POR 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER POR 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER POR 240 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ESTUCHE CONTENIENDO 12 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ESTUCHE CONTENIENDO 24 BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 60, 120, 240 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC06

Acción terapéutica: Antineoplásico (antimetabolito).

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Corretal está indicado para el tratamiento de: - para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes). - cáncer colorrectal metastásico. - tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino. - en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. - en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclina.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
EUROFARMA LABORATORIOS S.A.	3885/22	RODOVIA CASTELO BRANCO Nº 3565 KM 35.6 BARRIO ITAQUI, ITAPEVI	- SAN PABLO	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

##### b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
EUROFARMA LABORATORÍOS S.A.	3885/22	RODOVIA CASTELO BRANCO N° 3565 KM 35.6 BARRIO ITAQUI, ITAPEVI	- SAN PABLO	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
EUROFARMA LABORATORÍOS S.A.	3885/22	RODOVIA CASTELO BRANCO N° 3565 KM 35.6 BARRIO ITAQUI, ITAPEVI	- SAN PABLO	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000286-19-1



LIMERES Manuel  
Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA