



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **2193**

BUENOS AIRES, 11 ABR 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002361-13-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

5. Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2193

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el mencionado Instituto, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.



DISPOSICIÓN Nº 2193

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CAPECITABINA FADA y nombre/s genérico/s CAPECITABINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



DISPOSICIÓN Nº 2193

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº..."; con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o 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.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-002361-13-8

DISPOSICIÓN Nº:

2193

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

2193

Nombre comercial: CAPECITABINA FADA.

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA FADA.

Clasificación ATC: L01AX.

Indicación/es autorizada/s: capecitabina está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio c de dukes). Capecitabina esta indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Capecitabina está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en



2193

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

platino. Capecitabina en combinación con doxetacel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, la terapia previa debe haber incluido una antraciclina. Capecitabina debe estar indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos en los que no está indicada una terapia posterior con antraciclinas.

Concentración/es: 500 mg de CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, TALCO 4.7 mg, DIOXIDO DE TITANIO 9.0 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 24.2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 30 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 41 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 80 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **2193**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **2193**

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Proyecto de Prospecto Interno

2193



CAPECITABINA FADA
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos recubiertos
Código ATC: LO1BC06

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido de 500 mg. contiene:

Capecitabina	500.00 mg
Lactosa monohidrato	80mg
Celulosa microcristalina	41 mg
Croscarmelosa sódica	30 mg
Estearato de magnesio	4.5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10.5 mg
Cubierta:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	13.7 mg
Talco	4.7 mg
Dioxido de titanio	9.0 mg
Polietilenglicol 6000	2.4 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático – antimetabolito.

Clasificación ATC: LO1AX

INDICACIONES

Capecitabina está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) (véase *Características farmacológicas ~ Propiedades farmacodinámicas*).

Capecitabina está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (véase *Características farmacológicas ~ Propiedades farmacodinámicas*).

Capecitabina está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino (véase *Características farmacológicas ~ Propiedades farmacodinámicas*).

Capecitabina en combinación con docetaxel (véase *Características farmacológicas ~ Propiedades farmacodinámicas*) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2193



mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Capecitabina es relativamente no citotóxico in vitro y administrado por vía oral es convertido enzimáticamente al principio activo 5-fluorouracilo (5 FU) in vivo. La carboxiestearasa hepática hidroliza a gran parte del compuesto a 5'-deoxi 5'fluorocitidina (5' DFCR). La citidindeamidasa, una enzima que se encuentra en la mayoría de los tejidos, incluidos los tumores, subsecuentemente convierte la 5'DFCR a 5'-deoxi-5 fluorouridina (5'-DFUR). La capecitabina se activa a través de varios caminos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-fluorouracilo es la timidinafosforilasa (dThdPasa) que se encuentra en mayor concentración en tejidos tumorales en relación a los tejidos normales. Las células normales y tumorales metabolizan el 5FU a 5-fluoro-2-deoxiuridina monofosfato (FdUMP), y al trifosfato de 5-fluorouridina el cofactor folato, metilmetiltetrahidrofolato se une a la timidilato-sintetasa para formar una unión covalentemente unida a un complejo ternario. Esta unión inhibe la formación del timidilato a partir del 2'-deoxiuridilato. El timidilato es un precursor necesario de la timidinatrifosfato que es esencial para la síntesis del DNA, tanto que la deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. Así mismo una enzima nuclear transcriptacional puede erróneamente incorporar FUTP en lugar de la uridinatrifosfato (UTP) durante la síntesis del RNA. Este error metabólico puede interferir con el RNA y su función en la síntesis de las proteínas.

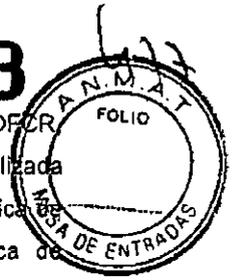
FARMACOCINÉTICA:

Absorción: Tras la administración oral, la capecitabina se absorbe de modo rápido y extenso y se transforma en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración conjunta 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 2 subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1.250 mg/m en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C en mg/ml) para capecitabina, 5'DFCR, máx 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4,47; 3,05; 12,1; 0,95 y 5,46 respectivamente. Unión a proteínas: Los estudios in vitro con plasma humano han revelado que la capecitabina, el 5'-DFCR, el 5'-DFUR y el 5-FU se unen a las proteínas, sobre todo a la albúmina, en un 54 %, 10 %, 62 % y 10 %, respectivamente.

Metabolismo:


Laboratorio Inmaculada Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2193



En primer lugar, la capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa hepática en 5'-DFCR que se transforma después en 5'-DFUR por la histidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidinafosforilasa. La biotransformación enzimática de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada principalmente 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 2,9 (osciló de 0,9 a 8,0). La actividad de la timidinafosforilasa 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 timidinafosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Posteriormente el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidindehidrogenasa (DPD) a dihidro-5 fluorouracil (FUH) el cual es mucho menos tóxico.

La dihidropirimidinasasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la b-ureido-propionasa transforma el FUPA a a-fluoro-b-alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidindehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina.

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. Poblaciones especiales: No se ha demostrado que la asociación de capecitabina con docetaxel o paclitaxel tenga algún efecto sobre la farmacocinética del docetaxel o paclitaxel así como estos sobre la del 5'-(DFUR) metabolito principal de la capecitabina. Edad, género: No hay influencia de raza o sexo sobre la farmacocinética del producto en paciente hasta 86 años no se ha demostrado ningún efecto de la edad sobre la farmacocinética del producto. Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada por metástasis hepática no se ha demostrado ningún efecto clínico sobre la bioactivación de la capecitabina. Insuficiencia renal: El clearance de la creatinina influye sobre la actividad de la 5'-DFUR (aumento de la AUC en un 35 % cuando el aclaramiento de la creatinina disminuía a la mitad) y a la FBAL (aumento del 114 % cuando el


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



aclaramiento de creatinina disminúa a la mitad). La FBAL carece de actividad citotóxica; la 5'DFUR es el metabolito activo

POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis habitual: La 2 dosis recomendada como monoterapia con capecitabina es de 1250 mg/m² dos veces al día 2 (mañana y noche) equivalente a una dosis de 2500 mg/m² durante 14 días seguidos de 7 días de descanso sin tratamiento. Los comprimidos recubiertos deben ser ingeridos sin masticar con abundante agua dentro de los 30 minutos de finalizadas las comidas. En caso de terapia asociada 2 con docetaxel es también 1250 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 2 semanas seguido 2 de una semana de descanso mas I.V. de 1 hora cada 3 semanas 75 mg/m² de docetaxel. Docetaxel debe indicarse con la premedicación indicada en su instructivo. La dosis de capecitabina debe administrarse de acuerdo a la siguiente TABLA (I):

TABLA I			
Cálculo de la dosis de Capecitabina según el área corporal. Dosis estándar inicial			
Nivel de dosis 1.250 mg/m ² (dos veces al día)		Número de comprimidos administrados por las mañanas.	Número de comprimidos administrados por la noche.
Área corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	500 mg	500 mg
≤ 1,26	1500	3	3
1,27 – 1,38	1650	3	3
1,39 – 1,52	1800	3	3
1,53 – 1,66	2000	4	4
1,67 – 1,78	2150	4	4
1,79 – 1,92	2300	4	4
1,93 – 2,06	2500	5	5
2,07 – 2,18	2650	5	5
≥ 2,19	2800	5	5

Ajustes de la dosificación durante el tratamiento.

Los efectos tóxicos de la medicación pueden ser controlados por tratamiento sintomático o por modificación de la posología. Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. 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 omitidas debido a toxicidad no serán sustituidas o restablecidas, por lo que el paciente debe continuar con el ciclo de tratamiento planificado. A


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



continuación se incluyen las modificaciones posológicas por toxicidad recomendadas en las siguiente TABLA (II):

TABLA II		
Pauta de reducción de dosis para la monoterapia con Capecitabina		
Grados de toxicidad N.C.I.C.*	Durante un ciclo de terapia.	Ajuste de posología del próximo ciclo con % de dosis previa
Grado 1		
	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100 %
2ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75 %
3ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50 %
4ª aparición	Discontinuar el tratamiento indefinidamente.	
Grado 3		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75 %
2ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50 %
3ª aparición	Discontinuar el tratamiento indefinidamente.	
Grado 4		
1ª aparición	Discontinuar indefinidamente o interrumpir hasta que remita a grado 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar.	50 %

- Se usaron los criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute de Canadá (N.C.I.C.) (versión 1), excepto para el síndrome mano-pie.

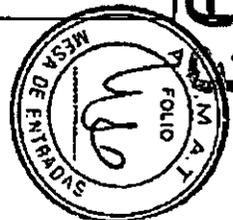
A continuación se incluye las modificaciones de dosis recomendadas por toxicidad cuando capecitabina y docetaxel se empleen en combinación TABLA (III) siguiente:


 Laboratorio Nacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

Tabla III Ajuste posológico de la bioterapia con capecitabina y docetaxel

Toxicidad Grado NCIC*	Grado 2	Grado 3	Grado 3
1ª aparición	<p>Durante los 14 día de tratamiento con capecitabina: Suspensión de capecitabina hasta el descenso al grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con la misma dosis de capecitabina. Las dosis de capecitabina perdidas durante un ciclo no se recuperan. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible. Si persiste cuando debería iniciarse el siguiente ciclo: demorar el tratamiento hasta que el efecto secundario descienda al grado 0-1, y después proseguir con el 100 % de la dosis original de capecitabina y docetaxel. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.</p>	<p>Durante los 14 días de tratamiento con capecitabina; suspensión de capecitabina hasta el descenso al grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 75 % de la dosis original de capecitabina. Las dosis de capecitabina perdidas durante un ciclo no se recuperan. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible. Si persiste cuando debería iniciarse el siguiente ciclo: demora del tratamiento hasta que el efecto secundario descienda al grado 0-1. En todos los casos, los ciclos siguientes deben continuarse con el 75 % de la dosis original de capecitabina y 55 mg/m² de docetaxel. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.</p>	<p>Suspensión del tratamiento a menos que el médico responsable considere mejor para el paciente proseguir con capecitabina al 50 % de la dosis original.</p>
2ª aparición	<p>Durante los 14 días de tratamiento con capecitabina; suspensión de</p>	<p>Durante los 14 días de tratamiento con capecitabina suspensión, hasta el descenso al</p>	<p>Suspensión del tratamiento.</p>


 Laboratorio Internacional Argentina S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



2193

	<p>capecitabina hasta el descenso al grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 75 % de la dosis original de capecitabina. Las dosis de capecitabina perdidas durante un ciclo no se recuperan. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.</p> <p>Si persiste cuando debería iniciarse el siguiente ciclo: demora del tratamiento hasta que el efecto secundario descienda al grado 0-1.</p> <p>En todos los casos los ciclos siguientes deben continuarse con el 2 75 % de la dosis original de capecitabina y 55 mg/m de docetaxel.</p> <p>Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.</p>	<p>grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 50 % de la dosis original de capecitabina. Las dosis de capecitabina perdidas durante el ciclo no se recuperan. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.</p> <p>Si persiste cuando debería iniciarse el siguiente ciclo: demora del tratamiento hasta que el efecto secundario descienda al grado 0-1.</p> <p>En todos los casos los ciclos siguientes deben continuarse con el 50 % de la dosis original de capecitabina y sin docetaxel. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.</p>	
<p>3ª aparición</p>	<p>Durante los 14 días de tratamiento con capecitabina, suspensión hasta el descenso al grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 50 % de la dosis original de capecitabina. Las dosis de capecitabina perdidas durante un ciclo no se recuperan.</p>	<p>Suspensión del tratamiento.</p>	

2193

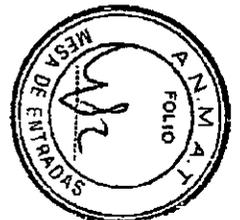
Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

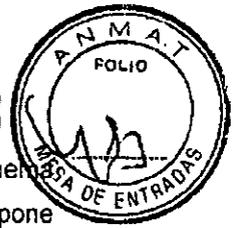


	<p>Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.</p> <p>Si persiste cuando debería iniciarse el siguiente ciclo: demora del tratamiento hasta que el efecto secundario descienda al grado 0-1.</p> <p>En todos los casos, los ciclos siguientes deben continuarse con el 50 % de la dosis original de capecitabina y sin docetaxel.</p> <p>Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.</p>		
4ª aparición	Suspensión del tratamiento.		


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

2193





Ajuste posológico en el caso concreto de la asociación con docetaxel: Debe seguirse el esquema indicado anteriormente. Si el médico considera que un efecto tóxico carece de gravedad o no pone en peligro la vida (p.ej., alopecia, alteraciones del gusto, lesiones ungueales), podrá continuar con la misma dosis, sin reducción o interrupción de dicho tratamiento. Si al empezar un ciclo de tratamiento se considera necesario aplazar la administración de únicamente docetaxel o bien de capecitabina, se retrasará entonces el tratamiento con ambos medicamentos y únicamente se restablecerá en el caso de que se cumplan las condiciones para administrar ambos medicamentos o bien en caso de que se

cumplan las condiciones para administrar ambos medicamentos o bien en caso de que se tenga que suprimir el tratamiento con docetaxel pero se cumplan las condiciones para reanudar la terapia con capecitabina en monoterapia. Debe consultarse la información para prescribir docetaxel.

Hematología: En neutropenia Grado 3 se deberá monitorizar estrechamente al paciente y se interrumpirá el tratamiento con capecitabina si cualquier evento clínico (p.ej., diarrea, estomatitis, fiebre) de grado 2 coincide en el tiempo con el episodio neutropénico grado 3. En neutropenia grado 4 el tratamiento con capecitabina deberá interrumpirse hasta que se produzca una recuperación a 9 grado 0-1. El tratamiento sólo se reanudará si el recuento de neutrófilos es $\geq 15, \times 10^9 / l$ (grado 0-1). La 2^a dosis de docetaxel deberá reducirse de 75 mg/m a 55 mg/m en pacientes que presenten 9 neutropenia $< 0,5 \times 10^9 / l$ (grado 4) durante más de 1 semana o neutropenia febril ($> 38^\circ C$). Se

deberá suspender el tratamiento con docetaxel si aparece neutropenia de grado 4 o neutropenia 2 febril con dosis de 55 mg/m de docetaxel. No se administrará la asociación capecitabina/docetaxel a 9 9 los pacientes con un recuento basal de neutrófilos de $< 1,5 \times 10^9 / l$ y/o de plaquetas de $< 100 \times 10^9 / l$. Hipersensibilidad: En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad (hipotensión con un descenso de ≥ 20 mm Hg, o broncoespasmo o erupción/exantema generalizados) se suspenderá el tratamiento de inmediato y se tomarán las medidas terapéuticas apropiadas al caso. No se deberá tratar de nuevo a estos pacientes con el medicamento sospechoso de haber causado dicha hipersensibilidad. Neuropatía periférica: Si aparece toxicidad de grado 2 por primera vez, se reducirá la dosis de docetaxel a 55 mg/m. Si aparece toxicidad de grado 3, se suspenderá el tratamiento con docetaxel. En cualquiera de ambos casos, se seguirá el esquema de modificación de dosis de capecitabina mencionado anteriormente. Retención de líquidos: Se deberá monitorizar estrechamente la toxicidad grave (grados 3 ó 4) como es el caso de derrame pleural, derrame pericárdico o ascitis, que esté posiblemente relacionada con docetaxel. Cuando aparezcan este tipo de efectos tóxicos, se suspenderá el tratamiento con docetaxel, pero se podrá mantener sin cambios la posología de capecitabina. Alteraciones hepáticas: En general, no se deberá administrar docetaxel a los pacientes con valores séricos de bilirrubina por encima del límite superior de los valores normales. Si se presentan anomalías de ASAT, ALAT o de la fosfatasa alcalina, la dosis de docetaxel se modificará de acuerdo con la Tabla (IV).



Tabla IV		
Valores de ASAT o ALAT	Valores de fosfatasa alcalina.	Modificación de la dosis de docetaxel.
$\leq 1,5 \times \text{LSN}$ - LSN	$y \leq 5 \times \text{LSN}$	Ninguna
$> 1,5 \times \text{LSN}$ - $\leq 2,5 \times \text{LSN}$	$y \leq 2,5 \times \text{LSN}$	Ninguna
$> 2,5 \times \text{LSN}$ - $\leq 5 \times \text{LSN}$	$y \leq 2,5 \times \text{LSN}$	Reducir un 25 % (pero no por debajo de 55 mg/m^2)
$> 1,5 \times \text{LSN}$ - $\leq 5 \times \text{LSN}$	$y \leq 2,5 \times \text{LSN}$ - $\leq 5 \times \text{LSN}$	Reducir un 25 % (pero no por debajo de 55 mg/m^2)
$> 5 \times \text{LSN}$	$> 5 \times \text{LSN}$ (salvo que existan metástasis óseas sin alteración hepática)	Aplazar la dosis 2 semanas, como máximo. Si no hay recuperación suspender docetaxel.

- ASAT: Aspartato-aminotransferasa (SGOT). ALAT: Alaninaaminotransferasa (SGPT).
- LSN: Límite superior de la normalidad.

Una vez que se ha reducido la dosis de docetaxel en un determinado ciclo, no se recomienda reducirla de nuevo en los siguientes ciclos, salvo que se observe empeoramiento de los parámetros. Si las pruebas de función hepática se normalizan después de disminuir la dosis de docetaxel, ésta se podrá incrementar otra vez hasta el nivel de dosis anterior. Diarrea: Seguir el esquema general de modificación de dosis mencionado anteriormente. Deshidratación: La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el principio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse más rápidamente. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), se interrumpirá de inmediato el tratamiento con capecitabina y se tomarán medidas para corregir la deshidratación. No se reanudará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. La dosis se modificará según el acontecimiento adverso desencadenante de acuerdo a las recomendaciones mencionadas anteriormente. Reducción de la dosis de capecitabina a 75 % y 50 %.

Ajustes posológicos durante el tratamiento. Ajustes posológicos en poblaciones especiales. Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia leve a moderada debida a metastasis hepática no es necesario ajustar la dosis. No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática grave para poder recomendar un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min). La incidencia de las reacciones adversas grado 3 ó 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de $30-50 \text{ ml/min}$.) está aumentada con respecto a la población general y se recomienda una reducción del 75 % de la dosis inicial. En pacientes con insuficiencia renal leve basal (aclaramiento de creatinina basal de $51-80 \text{ ml/min}$.) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa grado 2, 3 ó 4 durante el tratamiento, especificándose en la TABLA IV el posterior ajuste de dosis necesario.

Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal rigen tanto para la monoterapia como para el tratamiento de combinación (véase también la sección siguiente, Ancianos). No hay experiencia en niños (menores de 18 años). Ancianos: No se necesita ajuste inicial de dosis de capecitabina en monoterapia. Sin embargo, las toxicidades grado 3 ó 4 de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes mayores a 80 años si se compara con los pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes mayores 60 años. En combinación con docetaxel se ha observado una mayor incidencia de las reacciones adversas de grado 3 ó 4 relacionados con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de capecitabina al 75 % (950 mg/m dos veces al día) cuando se vaya a combinar este medicamento con docetaxel. 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 1250 mg/m dos veces al día.

Tabla V			
Cálculo de la dosis de capecitabina reducida al 75 % de la dosis estándar inicial			
Nivel de dosis 950 mg/m ² (dos veces al día)		Número de comprimidos administrados por las mañanas	Número de comprimidos administrados por las noches
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	500 mg	500 mg
$\leq 1,26$	1150	2	2
1,27-1,38	1300	2	2
1,39-1,52	1450	2	2
1,53-1,66	1600	3	3
1,67-1,78	1650	3	3
1,79-1,92	1800	3	3
1,93-2,06	1950	3	3
2,07-2,18	2000	4	4
$\geq 2,19$	2150	4	4


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.740

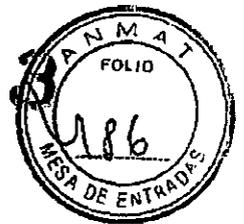


TABLA VI			
Cálculo de la dosis de capecitabina reducida al 50 % de la dosis estándar inicial			
Nivel de dosis 625 mg/m ² (dos veces al día)		Número de comprimidos administrados por las mañanas	Número de comprimidos administrados por las noches
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	500 mg	500 mg
≤ 1,38	800	1	1
1,39-1,52	950	1	1
1,53-1,66	1000	2	2
1,67-1,78	1000	2	2
1,79-1,92	1150	2	2
1,93-2,06	1300	2	2
2,07-2,18	1300	2	2
≥ 2,19	1450	2	2

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas. Hipersensibilidad a capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes. En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidinadehidrogenasa (DPD). 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. Las contraindicaciones de docetaxel se aplican asimismo a la asociación de capecitabina más docetaxel.

ADVERTENCIAS

Interacción con warfarina: Pacientes que reciben derivados cumarínicos como anticoagulantes concomitantemente con capecitabina deben evaluar la respuesta anticoagulante (INR o al tiempo de protrombina) frecuentemente con el objeto de ajustar la dosis. Se ha demostrado una alteración de los parámetros de la coagulación con el uso concomitante de capecitabina y derivados cumarínicos como la warfarina. En estudios post lanzamiento se ha demostrado un significativo incremento del tiempo de protrombina y el INR en pacientes que estaban estabilizados al tiempo de introducir el tratamiento con capecitabina. Estos eventos pueden ocurrir con varios días o varios meses después de la introducción de capecitabina y en algunos hasta después de 1 mes de suspenderse el tratamiento con capecitabina. Estas alteraciones pueden ocurrir tanto en pacientes con o sin metástasis de hígado. Los mayores de 60 años predisponen a estos pacientes del riesgo de sufrir una coagulopatía. Diarrea: Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido



observado en el 50 % de los pacientes. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles líquidos y reposición de electrolito si llegan a deshidratarse. Pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (p.ej., loperamida). La diarrea de grado 2 se considera como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 4 como un aumento de hasta 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. Si aparece diarrea de grado 2, 3 ó 4, se deberá interrumpir inmediatamente la administración de capecitabina hasta que la diarrea desaparezca o disminuya en intensidad a grado 1. Después de diarrea de grado 3 ó 4, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse o suspender definitivamente el tratamiento (grado 4).

PRECAUCIONES

Generales: Los pacientes en tratamiento con capecitabina deben ser monitoreados por un médico especialista en terapia oncológica. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren discontinuación permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis. **Diarrea:** Ver advertencias. **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 dolorosa o indolora o eritema de las manos y/o pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente. El síndrome mano-pie de Grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente. El síndrome mano-pie de Grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome manopie 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. **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. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. También se han descrito arritmias cardíacas, 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. **Hipo o hipercalcemia:** Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistente. **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. **Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos:** Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o con


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



alteración de los electrolitos ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento capecitabina. Anticoagulación con derivados de cumarina: En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el AUC medio (+ 57 %) de la S-warfarina. En los pacientes que reciban terapia concomitante con capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante. Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de capecitabina, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de capecitabina en caso de que se presenten aumentos de la bilirrubina $> 3,0 \times$ LSN o las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $> 2,5 \times$ LSN relacionados con la medicación. El tratamiento con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $3,0 \times$ LSN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $2,5 \times$ LSN. Para el tratamiento en combinación de capecitabina más docetaxel, ver también Posología y forma de administración. Insuficiencia renal: La incidencia de reacciones adversas Grado 3 ó 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal (ver Posología y forma de administración y Contraindicaciones). Como este medicamento contiene lactosa debe advertirse a los pacientes que presenten intolerancia a la misma.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos. Interacción con otros medicamentos: 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 fenprocoumon. 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. 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 toman fenitoína concomitantemente con Capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

Leucovorina: El uso concurrente de leucovorina con capecitabina puede aumentar los efectos tóxicos y terapéuticos del 5 FU como resultado de un aumento de su concentración y puede producir una enterocolitis grave con diarrea y deshidratación.

Sorivudina y análogos: Se ha descrito una interacción medicamentosa clínicamente significativa

Laboratorio Interacciones Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.748



entre la sorivudina y el 5 FU originada por la inhibición de la dihidropirimidindehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, capecitabina no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

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 ha observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina. **Interferón alfa: 2** Cuando se combinó con interferón alfa-2^a (3 MU/M por día), la DMT de capecitabina fue de 2000 mg/m por día mientras que fue de 3000 mg/m por día cuando se empleó capecitabina sola.

Radioterapia: La dosis máxima tolerada (MTD) de capecitabina en monoterapia usando el régimen 2 intermitente es de 3000 mg/m mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer 2 rectal, la MTD es de 2000 mg/m 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.

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 con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina.

Embarazo y lactancia: Capecitabina no ha sido estudiado en mujeres embarazadas, sin embargo, en base a estudios realizados en animales cabe admitir que 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 contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto. 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.


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastian Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



TABLA VIII	
Alteraciones de laboratorio en monoterapia con capecitabina (Grado 3 - 4*)	
Disminución de la hemoglobina	3.1 %
Disminución de los neutrófilos	3,6 %
Disminución de los granulocitos	0.2 %
Disminución de los linfocitos	44.4 %
Disminución de los trombocitos	2.0 %
Aumento de la bilirrubina	17.7 %
Aumento de la ALAT (GPT)	0.5 %
Aumento de la ASAT (GOT)	1.1 %
Aumento de la creatinina sérica	0.5 %
Aumento de la fosfatasa alcalina	3.5 %
Hiper glucemia	4.4 %

* A dosis de 1250 mg/m², dos tomas diarias, según esquema

TABLA X	
Alteraciones de laboratorio de la asociación Capecitabina - Docetaxel (Grado 3-4)	
Capecitabina (2 dosis diarias de 1250 mg/m ²) + docetaxel (75 mg/m ² cada 3 semanas) (n = 251)	%
Disminución de la hemoglobina	9,6
Disminución de los neutrófilos	63,3
Disminución de los granulocitos	6,4
Disminución de los linfocitos	88,8
Disminución de los trombocitos	2,8
Aumento de la bilirrubina	8,8
Aumento de la ALAT (GPT)	1,6
Aumento de la ASAT (GOT)	2,8
Aumento de la creatinina sérica	0,4
Aumento de la fosfatasa alcalina	0,81
Hiper glucemia	3,9
Docetaxel 100 mg/m ² cada 3 semanas) (n = 255)	%
Disminución de la hemoglobina	5,9
Disminución de los neutrófilos	72,2
Disminución de los granulocitos	5,5
Disminución de los linfocitos	83,9
Disminución de los trombocitos	2,8
Aumento de la bilirrubina	3,1
Aumento de la ALAT (GPT)	2,4
Aumento de la ASAT (GOT)	3,5
Aumento de la creatinina sérica	0,0
Aumento de la fosfatasa alcalina	2,0
Hiper glucemia	7,8

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la administración de capecitabina provienen de los ensayos clínicos realizados con capecitabina en monoterapia (en terapia adyuvante del cáncer de colon, en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de mama metastásico) y con capecitabina en combinación con docetaxel en cáncer de mama metastásico tras fracaso de quimioterapia citotóxica anterior. Las reacciones adversas relacionadas con el



tratamiento más frecuentemente observadas fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), fatiga y síndrome mano-pie (eritrodiselesiapalmoplantar).

Aparato digestivo: Afecciones relacionadas con la inflamación o la ulceración de las mucosas (p.ej: esofagitis, gastritis, duodemitis, colitis, hemorragia digestiva).

Aparato cardiovascular: Dolor precordial (incluida la angina de pecho), miocardiopatía, isquemia miocárdica (o infarto agudo de miocardio), insuficiencia cardíaca, muerte súbita, taquicardia, arritmias auriculares (incluida la fibrilación auricular) y extrasistolia ventricular.

Sistema nervioso: Confusión, encefalopatía, signos cerebelosos (p.ej.: ataxia, disartria, trastorno del equilibrio, discoordinación).

Infecciones: Infecciones locales y generales (de origen bacteriano, vírico o fúngico) relacionadas con la mielodepresión, la inmunodepresión o la alteración de las barreras mucosas.

Sistemas hemático y linfático: Mielodepresión (como efecto secundario), pancitopenia. Piel y faneras: Reacciones de fotosensibilidad, síndrome de posradiación, onicólisis, uñas quebradizas, discromia ungueal, onicodistrofia.

Trastornos generales: Dolor torácico. Se han descrito casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica tanto en la fase de investigación clínica como después de la comercialización, pero sin que se determinara una relación causal con el tratamiento con capecitabina. **Terapia asociada:** Las reacciones adversa de la monoterapia con capecitabina pueden presentarse también en la terapia asociada de capecitabina más docetaxel. Se presentan las reacciones adversas que se presentan en ³ 5 % de los casos tratados con la asociación de capecitabina + docetaxel, según la TABLA (IX).

Reacciones adversas	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Aparato digestivo			
Diarrea	(50)	(11)	(2)
Náuseas	(40)	(4)	(< 1)
Vómitos	(28)	(3)	(< 1)
Estomatitis	(25)	(4)	(< 1)
Dolor abdominal	(12)	(3)	
Estrefimiento	(8)	(1)	
Dolor abdominal, epigástrico	(7)	(1)	
Dispepsia	(6)	(< 1)	
Sequedad de boca	(4)	(< 1)	
Flatulencia	(4)		
Heces blandas	(2)		


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



2193

<u>Piel y faneras</u>			
Eritrodisestesiapalmoplantar	(53)	(16)	
Dermatitis	(10)	(< 1)	
Piel seca	(7)	(< 1)	
Exantema eritematoso	(6)	(< 1)	
Alopecia	(5)	(< 1)	
Prurito	(3)	(< 1)	
Exfoliación localizada	(2)		
Hiperpigmentación cutánea	(3)		
Trastornos ungueales (sin especificar)	(2)		
<u>Trastornos generales</u>			
Fatiga	(24)	(3)	
Fiebre	(9)	(< 1)	
Debilidad	(6)	(1)	
Astenia	(4)	(1)	
Dolor en los miembros	(4)	(< 1)	
Letargo	(3)	(< 1)	
<u>Sistema nervioso</u>			
Cefalea	(5)	(< 1)	
Parestesias	(5)	(< 1)	
Mareos (excluido el vértigo)	(5)	(< 1)	
Disguesia	(4)		
Insomnio	(4)		
<u>Metabolismo y nutrición</u>			
Anorexia	(11)	(1)	
Disminución del apetito	(7)	(< 1)	(< 1)
Deshidratación	(6)	(2)	
Adelgazamiento	(3)		
<u>Aparato ocular</u>			
Aumento del lagrimeo	(6)		
Conjuntivitis (sin especificar)	(3)		
Irritación ocular	(2)		
<u>Aparato respiratorio</u>			
Disnea	(4)	(< 1)	
Tos	(2)	(< 1)	
<u>Aparato locomotor</u>			
Dorsalgia	(3)	(< 1)	


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

2193



Mialgia	(2)		
Artralgia	(2)		
<u>Aparato cardiovascular</u>			
Edema de las extremidades inferiores	(4)		
<u>Sistema hemático y linfático</u>			
Anemia	(2)	(< 1)	
<u>Trastornos psíquicos</u>			
Depresión (sin especificar)	(2)		

- En menos del 2 % de los pacientes

TABLA IX				
Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento capecitabina-docetaxel presentados en el 5 % de los pacientes tratados				
	Capecitabina 2 (dosis diarias de 1250 mg/m) + 2 docetaxel (75 mg/m cada 3 semanas). (n: 251)		Docetaxel 2 (100 mg/m cada 3 semanas) (n: 255)	
Reacciones adversas	Total %	Grado 3 ó 4	Total %	Grado 3 ó 4
<u>Aparato digestivo</u>				
Estomatitis	67	18	42	5
Diarrea	64	14	45	6
Náuseas	43	6	35	2
Vómitos	33	4	22	1
Estreñimiento	14	1	12	--
Dolor abdominal	14	2	9	1
Dispepsia	12	--	5	< 1
Dolor abdominal, epigástrico	9	--	6	1
Sequedad de boca	5	--	4	--
<u>Piel y faneras</u>				
Eritrodisestesia palmoplantar*	6	24	7	1
Alopecia	3	6	42	7
Trastornos ungueales	41	2	15	--
Dermatitis	14	--	9	1
	8	< 1	4	--


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



Exatema eritematoso	8	--	4	< 1
Pigmentación ungueal	6	1	5	1
Onicólisis	5			
Trastornos generales				
Astenia	15	< 1	14	< 1
Fiebre	11	< 1	15	1
Fatiga	9	--	6	< 1
Debilidad	7	< 1	8	1
Dolor en los miembros	5	--	10	1
Letargo				
Dolor				
Metabolismo y nutrición				
Anorexia	12	1	10	1
Disminución del apetito	10	--	4	--
Deshidratación	8	2	5	1
Adelgazamiento	6	--	4	--
Aparato ocular	12	-	5	-
Aumento del lagrimeo				
Aparato locomotor				
Mialgia	14	2	24	2
Artralgia	11	1	18	2
Dorsalgia	7	1	6	1
Aparato cardiovascular	14	-	12	1
Edema de las extremidades inferiores				
Aparato respiratorio				
Faringitis	11	2	7	< 1
Disnea	7	1	9	< 1
Tos	6	< 1	9	--
Epistaxis	5	< 1	5	--
Infecciones	6	< 1	7	< 1
Candidiasis bucal				

* Sólo grado 3

SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal, hemorragia digestiva y mielodepresión. El tratamiento médico


 Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Sebastián Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749

2193



de una intoxicación por sobredosis debe incluir las medidas terapéuticas y de apoyo habituales para corregir las manifestaciones clínicas y prevenir las 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 Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN

CAPECITABINA FADA Comprimidos recubiertos 500 mg: envases con 10,30, 60, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

(* Uso exclusivo hospitalario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión:/...../.....



Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.740

2193



Proyecto de Rótulos y Etiquetas

CAPECITABINA FADA
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de 500 mg. contiene:

Capecitabina	500.00 mg
Lactosa monohidrato	80mg
Celulosa microcristalina	41 mg
Croscarmelosa sódica	30 mg
Estearato de magnesio	4.5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10.5 mg
Cubierta:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	13.7 mg
Talco	4.7 mg
Dioxido de titanio	9.0 mg
Polietilenglicol 6000	2.4 mg

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión:/...../.....

Nota: el mismo proyecto de rótulo para las presentaciones de 30 y 60 comprimidos recubiertos

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.746

2193



CAPECITABINA FADA
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 120 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de 500 mg. contiene:

Capecitabina	500.00 mg
Lactosa monohidrato	80mg
Celulosa microcristalina	41 mg
Croscarmelosa sódica	30 mg
Estearato de magnesio	4.5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10.5 mg
Cubierta:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	13.7 mg
Talco	4.7 mg
Dióxido de titanio	9.0 mg
Polietilenglicol 6000	2.4 mg

USO HOSPITALARIO

Lote:

Vencimiento:

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión:/...../.....

Nota: el mismo proyecto de rótulo para las presentaciones de 180 comprimidos recubiertos para uso hospitalario


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2193



INFORMACION PARA EL PACIENTE
CAPECITABINA FADA
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda consulte con su médico.

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

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICION:

Capecitabina	500.00 mg
Lactosa monohidrato	80mg
Celulosa microcristalina	41 mg
Croscarmelosa sódica	30 mg
Estearato de magnesio	4.5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10.5 mg
Cubierta:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	13.7 mg
Talco	4.7 mg
Dioxido de titanio	9.0 mg
Polietilenglicol 6000	2.4 mg

QUE ES CAPECITABINA FADA Y PARA QUE SE UTILIZA:

Capecitabina inyectable es un agente Citostático – antimetabolito. Capecitabina está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III.

Capecitabina está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

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

Capecitabina en combinación con docetaxel -está indicado para el tratamiento de pacientes


 Laboratorio Intermaco S.A.
 Sebastian Leandro
 Gerente de Calidad
 Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 14.749



con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

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

QUE SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR CAPECITABINA FADA:

- Capecitabina es un medicamento oral para el tratamiento de cáncer de mama avanzado resistente al tratamiento con Paclitaxel y a un régimen quimioterápico que contenga una antraciclina
- Capecitabina se convierte en el organismo en la sustancia 5-fluoroacilo. En algunos pacientes, esta sustancia mata las células cancerosas y disminuye el tamaño del tumor.

Generales: Los pacientes en tratamiento con capecitabina deben ser monitoreados por un médico especialista en terapia oncológica. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren discontinuación permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES:

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho. Hipo o hipercalcemia: Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistente. 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. 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.

NO TOME CAPECITABINA FADA:

Algunos pacientes no deberán iniciar terapia con este medicamento sin consultar previamente a su médico para determinar si Capecitabina es adecuado para usted.:

Pacientes alérgicos al 5-fluoroacilo.

Mujeres embarazadas.

Mujeres que estén amamantando.


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2193



COMO TOMAR CAPECITABINA FADA:

Dosis habitual: La 2 dosis recomendada como monoterapia con capecitabina es de 1250 mg/m dos veces al día 2 (mañana y noche) equivalente a una dosis de 2500 mg/m durante 14 días seguidos de 7 días de descanso sin tratamiento. Los comprimidos recubiertos deben ser ingeridos sin masticar con abundante agua dentro de los 30 minutos de finalizadas las comidas. En caso de terapia asociada 2 con docetaxel es también 1250 mg/m de capecitabina dos veces al día durante 2 semanas seguido 2 de una semana de descanso mas I.V. de 1 hora cada 3 semanas 75 mg/m de docetaxel. Docetaxel debe indicarse con la premedicación indicada en su instructivo

NO ITERRUMPA EL TRATAMIENTO CON CAPECITABINA FADA, SIN HABLAR PRIMERO CON SU MEDICO.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento , consulte con su médico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), fatiga y síndrome mano-pie (eritrodiselesiapalmoplantar).

Aparato digestivo: Afecciones relacionadas con la inflamación o la ulceración de las mucosas (p.ej: esofagitis, gastritis, duodemitis, colitis, hemorragia digestiva).

Aparato cardiovascular: Dolor precordial (incluida la angina de pecho), miocardiopatía, isquemia miocárdica (o infarto agudo de miocardio), insuficiencia cardiaca, muerte súbita, taquicardia, arritmias auriculares (incluida la fibrilación auricular) y extrasistolia ventricular.

Sistema nervioso: Confusión, encefalopatía, signos cerebelosos (p.ej.: ataxia, disartria, trastorno del equilibrio, discoordinación).

Infecciones: Infecciones locales y generales (de origen bacteriano, virico o fúngico) relacionadas con la mielodepresión, la inmunodepresión o la alteración de las barreras mucosas.

Sistemas hemático y linfático: Mielodepresión (como efecto secundario), pancitopenia.

Piel y faneras: Reacciones de fotosensibilidad, síndrome de posradiación, onicólisis, uñas quebradizas, discromía ungueal, onicodistrofia.

Trastornos generales: Dolor torácico. Se han descrito casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica tanto en la fase de investigación clínica como después de la comercialización, pero sin que se determinara una relación causal con el tratamiento


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749

2193



con capecitabina. Terapia asociada: Las reacciones adversas de la monoterapia con capecitabina pueden presentarse también en la terapia asociada de capecitabina y docetaxel.

SOBREDOSIFICACION:

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal, hemorragia digestiva y mielodepresión. El tratamiento médico

de una intoxicación por sobredosis debe incluir las medidas terapéuticas y de apoyo habituales para corregir las manifestaciones clínicas y prevenir las 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 Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIONES:

CAPECITABINA FADA Comprimidos recubiertos 500 mg: envases con 10, 30, 60, 120* y 180* comprimidos recubiertos.

(* Uso exclusivo hospitalario.

CONSERVACION

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Sebastián Leandro

Elaborado por:

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45 – Pompeya – Bs.As.- Rep.Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última revisión:


Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Sebastián Leandro
Gerente de Calidad
Director Técnico
Farmacéutico M.N. 14.749



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-002361-13-8

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N°

2193 de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CAPECITABINA FADA.

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA FADA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: L01AX.

Indicación/es autorizada/s: capecitabina está indicado para el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio c de dukes). Capecitabina esta indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Capecitabina está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino. Capecitabina en combinación con doxetacel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, la terapia previa debe haber incluido una antraciclina. Capecitabina debe estar indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos en los que no está indicada una terapia posterior con antraciclinas.

Concentración/es: 500 mg de CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, TALCO 4.7 mg, DIOXIDO DE TITANIO 9.0 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 24.2 mg, CROSCARMELOSA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

SODICA 30 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 41 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 80 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 60, 120 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. el Certificado N° **57367**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de _____ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2193

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.