



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

DISPOSICIÓN N° 7169

BUENOS AIRES, 05 DIC 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022044-11-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GP PHARM 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.

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. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el



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

DISPOSICIÓN N° 7169

Departamento de Registro.

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 la Dirección de Evaluación de Medicamentos, 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.

5
Que la Dirección 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 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° 7169

Por ello;

**EL INTERVENTOR 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 GP PHARM y nombre/s genérico/s CAPECITABINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por GP PHARM 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.

ARTICULO 4º - 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



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

DISPOSICIÓN N° 7169

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. Inscribese 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 N°:1-0047-0000-022044-11-3

DISPOSICIÓN N°: **7169**

Dr. OTTO A. OBSINGER
SUB-INTERVENTOR
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

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7169**

Nombre comercial: CAPECITABINA GP PHARM

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA N° 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 GP PHARM.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: Cáncer colorrectal: capecitabina esta indicado en el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) que presentan resección completa del tumor primario donde el tratamiento solo con fluorpirimida esta indicado. Aunque ni la capecitabina ni la quimioterapia de combinación prolongan la sobrevida total, la combinación con quimioterapia ha demostrado que aumenta el tiempo de



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

sobrevida del paciente sin presentar signos de la enfermedad comparada con el tratamiento 5 - fluorouracilo y leucovorina (5-flu/LV). Por lo tanto los médicos deben considerar estos resultados al prescribir capecitabina como agente único en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III. Capecitabina esta indicado como monoterapia de primera línea del cáncer colorrectal metastático. La quimioterapia de combinación ha demostrado una ventaja de la supervivencia comparada con el tratamiento de 5-flu/LV solamente. También esta indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino. Cáncer de mama: Capecitabina en combinación con docetaxel esta indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. Capecitabina esta también indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso de la terapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que induya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esta indicado 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 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 24.2 mg, CROSCARMELOSA

[Handwritten signature]



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

SODICA 31 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 41 mg, CARBOWAX 6000 2.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 80 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO.

Presentación: envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C, AL ABRIGO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **7169**

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
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 inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° 7169

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2169



PROYECTO DE PROSPECTO

**CAPECITABINA G P PHARM
CAPECITABINA
Comprimidos recubiertos 500 mg.**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Capecitabina	500 mg
Lactosa Monohidrato	80 mg
Celulosa Microcristalina	41 mg
Croscarmelosa Sódica	31 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
Carbowax 6000	2.4 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático-Antineoplásico - (antimetabolito)

Código ATC: L01BC06.

INDICACIONES

Cáncer colorrectal:

Capecitabina G P Pharm está indicado en el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) que presentan resección completa del tumor primario donde el tratamiento sólo con fluorpirimidina está indicado.

Aunque ni la Capecitabina G P Pharm ni la quimioterapia de combinación prolongan la supervivencia total, la combinación con quimioterapia ha demostrado que aumenta el tiempo de supervivencia del paciente sin presentar signos de la enfermedad comparada con el tratamiento 5-Fluorouracilo y Leucovorina (5-Flu/LV). Por lo tanto los médicos deben considerar estos resultados al prescribir Capecitabina G P Pharm como agente único en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III.

María del Carmen Mariani

APODERADA


Ma. del Carmen Mariani Aráuz
de Larrosa
Apoderada


Adriana Bava
DIRECTORA TÉCNICA



Capecitabina G P Pharm está indicado como monoterapia de primera línea del cáncer colorrectal metastático. La quimioterapia de combinación ha demostrado una ventaja de la sobrevida comparada con el tratamiento de 5-FU/I.V solamente.
También está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

Cáncer de mama

Capecitabina G P Pharm en combinación con Docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. Capecitabina G P Pharm está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático 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 está indicada una terapia posterior con antraciclina.

DOSIFICACIÓN

La dosis recomendada de Capecitabina G P Pharm es 1250mg/m² administrados por vía oral dos veces al día (mañana y tarde; equivalente 2500mg/m² a la dosis diaria total de mg/m²) por 2 semanas seguidas por un periodo de descanso de una semana dado como ciclo de tres semanas. Los comprimidos de Capecitabina G P Pharm se deben tragar con agua en el plazo de 30 minutos después de una comida. Conjuntamente con docetaxel, la dosis recomendada de Capecitabina G P Pharm es de 1250 mg/m² 2 veces al día por dos semanas seguidas por un periodo de descanso de una semana, combinado con el docetaxel en 75 mg/m² como infusión intravenosa de una hora cada tres semanas. La premedicación se debe comenzar antes de la administración del docetaxel. La tabla 1 exhibe la dosis diaria del total del área superficial del cuerpo y el número de los comprimidos que se tomarán en cada dosis. El tratamiento ayudante recomendado para pacientes con el cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) es de un total de 6 meses de 1250 mg/m² dos veces a día por 2 semanas seguidas con un periodo de descanso de una semana, dado como ciclos de tres semanas para un total de 8 ciclos (24 semanas).

Tabla 1: cálculo de dosis de acuerdo a la superficie corporal

Nivel de dosis: 1250mg/m ² dos veces al día.		Número de comprimidos administrados (mañana y tarde)	
Superficie corporal (m ²)	Dosis total diaria	150 mg	500 mg
≤ 1.25	3000	0	3
1.26 - 1.37	3300	1	3
1.38 - 1.51	3600	2	3

Maria del Carmen Mariani

APODEADA

Adriana Bava

DIRECTORA TECNICA

7169



1.52 - 1.65	4000	0	4
1.66 - 1.77	4300	1	4
1.78 - 1.91	4600	2	4
1.92 - 2.05	5000	0	5
2.06 - 2.17	5300	1	5
>= 2.18	5600	2	5

Pautas para la dosificación:

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente debido a la toxicidad. La dosis de Capecitabina G P Pharm debe ser modificada como sea necesario para acomodar a la tolerancia individual del paciente durante el tratamiento. La toxicidad debida al tratamiento con Capecitabina G p Pharm debe ser manejada mediante el tratamiento sintomático y ajustando la dosis.

Pauta de reducción de dosis de Capecitabina G P Pharm en combinación con docetaxel

Grados De Toxicidad NCIC*	Grado 2	Grado 3	Grado 4

María del Carmen Mariani

APODERADA

Adriana Bava

DIRECTORA TECNICA



1º aparición	<p>Aparición de Grado 2 durante los 14 días de tratamiento con capecitabina G P Pharm: interrumpir el tratamiento con capecitabina G P Pharm hasta reducción a Grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con la misma dosis de capecitabina G P Pharm. Las dosis que se hayan perdido durante un ciclo no se administraran posteriormente. Se deberá implantar la profilaxis para las toxicidades que sea posible.</p> <p>Si el Grado 2 persiste en el momento de administrar el siguiente ciclo con el tratamiento capecitabina G P Pharm/docetaxel: retrasar el tratamiento hasta que se disminuya a Grado 0-1 y después continuar con el 100% de la dosis original de capecitabina G P Pharm y docetaxel. Se deberá implantar Profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.</p>	<p>Aparición de Grado 3 durante los 14 días de tratamiento con capecitabina G P Pharm: interrumpir el tratamiento con capecitabina G P Pharm hasta reducción a Grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 75% de la dosis de capecitabina G P Pharm. Las dosis que no se hayan administrado durante un ciclo de tratamiento no se recuperarán. Se deberá implantar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible. Si el Grado 3 persiste en el momento del ciclo con el tratamiento de capecitabina G P Pharm/docetaxel: retrasar el tratamiento que se disminuya a Grado 0-1. En pacientes que desarrollen toxicidad Grado 3 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, tras reducción a Grado 0-1, los ciclos de tratamientos siguientes deben continuarse al 75% de la dosis original</p>	<p>Suspender el tratamiento a menos que el especialista responsable del tratamiento considere, teniendo en cuenta el mayor interés para el paciente, continuar el tratamiento con capecitabina G P Pharm al 50% de su dosis original.</p>
--------------	--	--	---


María del Carmen Mariani

APODERADA


Adriana Bava

DIRECTORA TÉCNICA

7169



		de capecitabina G P Pharm y con 55 mg/m ² de docetaxel. Se deberá implantar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.	
2° aparición de la misma toxicidad	Aparición de Grado 2 durante los 14 días de tratamiento con capecitabina G P Pharm; Interrumpir el tratamiento con capecitabina G P Pharm hasta reducción a Grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 75% de la dosis original de capecitabina G P Pharm. La dosis que se haya perdido durante un ciclo de tratamiento no se administrarán posteriormente. Se deberá implantar profilaxis para las toxicidades	Aparición de Grado 3 durante los 14 días de tratamiento de capecitabina G P Pharm; interrumpir el tratamiento con capecitabina G P Pharm hasta reducción a Grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 50% de la dosis de capecitabina G P Pharm. Las dosis que se hayan perdido durante un ciclo de tratamiento no se administrarán posteriormente. Se deberá implantar profilaxis para las	Suprimir el tratamiento

María del Carmen Mariani

APODERADA

Adriana Bava

DIRECTORA TÉCNICA

7169



	<p>correspondientes siempre que sea posible. Si el Grado 2 persiste en el momento de administrar el siguiente ciclo con el tratamiento capecitabina/docefaxel: retrasar el tratamiento hasta que se disminuya a Grado 0-1.</p> <p>Para pacientes que presenten una segunda aparición de toxicidad Grado 2 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, tras reducción a Grado 0-1, los ciclos de tratamiento siguientes se continuarán con el 75% de la dosis original de capecitabina G P Pharm y con 55 mg/m² de docetaxel. Se deberá implantar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.</p>	<p>toxicidades correspondientes siempre que sea posible. Si el Grado 3 persiste en el momento de administrar el siguiente ciclo con el tratamiento capecitabina G P Pharm/docetaxel: retrasar el tratamiento hasta que se disminuya a Grado 0-1. Para pacientes que presenten una segunda aparición de toxicidad Grado 3 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, tras reducción a Grado 0-1, los ciclos de tratamiento siguientes se continuarán con el 50% de la dosis original de capecitabina G P Pharm y se suspenderá el docetaxel. Se deberá implantar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.</p>	
--	---	--	--

María del Carmen Mariari

APODERADA

Adriana Baya

DIRECTORA TÉCNICA



<p>3 aparición de la toxicidad</p>	<p>Aparición de Grado 2 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina G P Pharm: interrumpir el tratamiento con capecitabina G P Pharm hasta reducción a Grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 50% de la dosis de capecitabina G P Pharm. La dosis que se haya perdido durante un ciclo de tratamiento no se suministrará posteriormente. Se deberá implantar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.</p>	<p>Suprimir el tratamiento.</p>	
------------------------------------	--	---------------------------------	--

	<p>Momento de administrar el siguiente ciclo de tratamiento capecitabina G P Pharm/docetaxel: retrasar el tratamiento hasta que se disminuya a Grado 0-1. Para pacientes que presentan una tercera aparición de toxicidad Grado 3 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, tras reducción a Grado 0-1, los ciclos de tratamiento siguientes se continuarán con el 50% de la dosis original de</p>		
--	--	--	--

María del Carmen Mariani

APODERADA


Adriana Bava
 DIRECTORA TÉCNICA


169



	capecitabina G P Pharm y se suspenderá el docetaxel. Se deberá implantar profilaxis para las toxicidades correspondientes siempre que sea posible.		
4 Aparición de la misma toxicidad	Suprimir el tratamiento.		
* Se usaron los criterios comunes de toxicidad del Nacional Institute Cáncer de Canadá (NICC)			

Pautas para la reducción de dosis para una monoterapia con Capecitabina G P Pharm.

Grados de Toxicidad NCIC*	Durante un curso de terapia	Ajuste de dosis para el próximo ciclo.
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1 aparición	Interrumpir hasta que remita grado 0-1	100%
2 aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
3 aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%

María del Carmen Mariaca

 APODERADA

Adriana Bava

 DIRECTORA TÉCNICA

7169



4 aparición	Discontinuar el tratamiento indefinidamente	
Grado 3		

1 aparición	Interrumpir hasta que remita grado 0-1	75%
2 aparición	Interrumpir hasta que remita grado 0-1	50%
3 aparición	Discontinuar el tratamiento indefinidamente	
Grado 4		
1 aparición	Discontinuar indefinidamente o interrumpir hasta que remita a grado 0-1. Si el médico considera que es beneficioso para el paciente continuar.	50%
Se usaron los criterios comunes de toxicidad del Nacional Institute Cáncer de Canadá (NICC)		

Las modificaciones de la dosificación no se recomiendan para los acontecimientos del grado 1. La terapia con Capecitabina G P Pharm se debe interrumpir sobre la ocurrencia de un grado 2 o la experiencia adversa 3. Una vez que el acontecimiento adverso se haya resuelto o haya disminuido en intensidad a grado 1, entonces la terapia de Capecitabina G P Pharm se puede recomenzar en la dosis completa o según lo ajustado según las tablas. Si ocurre una experiencia del grado, la terapia debe ser discontinuada o ser interrumpida hasta resuelto o disminuido al grado 1, y la terapia se debe recomenzar en el 50% de la dosis original.

FARMACOLOGIA

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimida con actividad antineoplásica. Es una prodroga sistémica de 5'-deoxi-5-fluoro-N-[5'-DFUR] administrada oralmente que se convierte en 5-fluorouracilio. El nombre químico de capecitabina es 5'-deoxi-5-fluoro-N-

María del Carmen Mariani
APODERADA

Adriana Bava
DIRECTORA TÉCNICA



[(pentiloxi)carbonil] citidina y su peso molecular es de 359.35. Capecitabina es un polvo cristalino blanco o casi blanco con una solubilidad en agua de 26mg/ml a 20°C.

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

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514mg/m²/día. Los valores de la capecitabina, la 5'-desoxi-florouridina (5'-DFUR) eran similares después de 1 y 14 días. Las concentraciones de 5-FU habían aumentado en un 30% después de 14 días pero no lo hicieron posteriormente (22 días). En dosis terapéuticas, la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos era proporcional a la dosis, excepto para el 5-FU.

Absorción: administrada por vía oral, la capecitabina atraviesa la mucosa intestinal como molécula intacta, se absorbe rápida y extensamente y experimenta a continuación una amplia conversión a los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina, pero sólo influye mínimamente en el área bajo la curva (ABC) de la 5'-DFUR y del metabolito posterior 5-FU.

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

Metabolismo: en una primera etapa, la capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa hepática a 5'-DFCR, la cual se transforma después en 5'-DFUR por efecto de la citidindesaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. La formación del 5-FU tiene lugar en el propio tumor, por la acción de la ThyPase, factor angiogénico asociado al tumor, de este modo, la exposición de los tejidos sanos a la acción sistémica del 5-FU queda reducida a un mínimo. Con la dosis terapéutica recomendada, los valores plasmáticos medios de ABC han sido de 7,4mg/h/ml, para la capecitabina, 5,21 mg/h/ml para la 5'-DFCR, 21,7 mg/h/ml para la 5'-DFUR y 1,63 mg/h por ml para el 5-FU. El ABC del 5-FU es aproximadamente 10 veces más bajo que tras una inyección IV rápida de 5-FU (dosis de 600mg/m²). Salvo el 5-FU, los metabolitos de la capecitabina no poseen capacidad citotóxica demostrada. Las concentraciones plasmáticas máximas de capecitabina, 5'-DFCR y 5'-DFUR se alcanzan a las 2 horas (t_{máx}) de la administración. Después las concentraciones descienden de manera exponencial, con una semivida de 0.7-1.14 hora. La alfa-fluoro-betalanina (FBAL), un

María del Carmen Mariani

Adriana Bava

APODERADA

DIRECTORA TÉCNICA

7169



catabolito del 5-FU, alcanza la concentración plasmática máxima (tm_{ax}) a las 3 horas de administrado el fármaco, y tiene una semivida de 3-4 horas.

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

CONTRAINDICACIONES

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes, en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluororacilo (metabolito de la capecitabina). Contraindicado en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa conocida y en pacientes con insuficiencia renal severa.

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

Efectos secundarios.

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

Generales: se ha descrito con frecuencia la fatiga, pero rara vez ha sido grave. Otras reacciones adversas han consistido en mucositis, fiebre, astenia y letargia, pero rara vez han sido de gravedad. Neurológicas: cefalea, parestesias, alteraciones del gusto, mareos e insomnio han sido efectos secundarios frecuentes, pero sólo en raras ocasiones de gravedad.


María del Carmen Mariani

APODERADA

Adriana Bava


DIRECTORA TÉCNICA

7169



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

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

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

PRECAUCIONES

Los efectos tóxicos limitantes de la dosis son: diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y eridrodisestesia palmo-plantar (también llamada síndrome palmo-plantar o de mano-pie). Diarrea se ha presentado en casi la mitad de los pacientes tratados con capecitabina. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con diarrea grave y, si llegaran a deshidratarse, administrarles fluidos y electrolitos. La NCIC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4-6 deposiciones / día o deposiciones nocturnas; diarrea de grado 3, como un aumento de 7-9 deposiciones / día o incontinencia y mala absorción, y diarrea de grado 4, como un aumento de 10 ó más deposiciones / día o melena o la necesidad de apoyo parenteral. Si se produce diarrea de grado 2, 3 ó 4, deberá interrumpirse la administración de capecitabina hasta que la diarrea desaparezca o disminuya su intensidad a grado 1. Después de la diarrea de grado 3 ó 4 debe disminuirse la dosis de capecitabina. Se ha descrito eritrodisestesia palmo-plantar en casi la mitad de los pacientes tratados con capecitabina. En pocos casos han alcanzado los síntomas el grado 3; en la mayoría de los pacientes fueron de grado 1 ó 2. La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no requieren la suspensión indefinida del tratamiento, aunque sí puede ser necesario retirar momentáneamente el preparado o reducir la dosis.

INTERACCIONES

Uso simultáneo: Capecitabina se ha administrado junto con diversos antihistamínicos, AINE, morfina, paracetamol, ácido acetilsalicílico, antieméticos y antagonistas H2 sin que se registraran efectos secundarios clínicamente significativos. **Unión a las proteínas:** la unión de la capecitabina a las proteínas plasmáticas es baja (54%). No son de esperar interacciones por desplazamiento con fármacos que se unan estrechamente a las proteínas. **Interacción con el citocromo P450:** en los estudios in Vitro no se apreciaron efectos de la capecitabina sobre el sistema enzimático P450 de los microsomas hepáticos humanos.

INFORMACION PARA LOS PACIENTES

Esta información no cubre todas las posibles precauciones o efectos adversos asociados con Capecitabina, ni detalla exhaustivamente todos los beneficios y riesgos. Debe consultar siempre a su médico para obtener información detallada sobre su condición médica y su tratamiento en particular. Recuerde que cada situación clínica y psicológica es diferente en cada paciente y, por ende, su atención deberá particularizarse. Asegúrese de preguntar a su médico todas las dudas que tenga, sin subestimar ninguna pregunta. Asimismo, si padece algún signo o síntoma no esperado, debe concurrir a su médico. La comunicación con el profesional debe ser abierta, fluida y periódica. Algunos medicamentos muchas veces se


María del Carmen Mariotti

APODERADA

Adriana Bava


DIRECTORA TÉCNICA

7169



prescriben para usos distintos de los listados en este prospecto. Si usted tiene dudas, o desea más información sobre Capecitabina consulte a su médico.

- 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-fluorocilo. En algunos pacientes, esta sustancia mata las células cancerosas y disminuye el tamaño de tumor.

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-fluorocilo.

Mujeres embarazadas.

Mujeres que estén amamantando.

Los efectos secundarios más comunes de Capecitabina son: diarrea, náusea, vómitos, estomatitis (aftas en la boca y en la garganta), dolor abdominal, constipación, pérdida de apetito o disminución de apetito y deshidratación (excesiva pérdida de agua del cuerpo). Síndrome de pie y mano (palmas de las manos y planta de los pies, se adormecen, duelen, se enrojecen), rash, piel seca y escamosa. Cansancio, debilidad, mareos, dolor de cabeza y fiebre.

SUSPENDA el medicamento inmediatamente y contacte a su médico si le ocurre cualquiera de estos síntomas:

- Diarrea: si usted tiene más de 4 movimientos de intestino por día o experimenta diarrea por la noche.
- Vómitos: si usted vomita más de una vez en un periodo de 24 hs.
- Náuseas: si usted pierde el apetito, o reduce la cantidad de comida por día.
- Estomatitis: si usted tiene dolor, enrojecimiento, o aftas en la boca.
- Síndrome de pie y mano: si usted tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón de pie y/o mano.
- Fiebre o infección: si usted presenta temperatura elevada (mayor de 38°C), o cualquier otro indicio de infección.

Si se toman a tiempo, la mayoría de estos efectos secundarios generalmente mejoran dentro de los 2 ó 3 días. Si así no ocurriese, contáctese nuevamente con su médico. Luego de que los efectos secundarios hayan mejorado, es posible que su médico le aconseje comenzar nuevamente con Capecitabina y en qué dosis. Nunca decida por sí mismo sobre la duración del tratamiento, ni la cantidad de dosis a tomar. Nunca comparta Capecitabina con nadie.

Maria del Carmen Martani

APODERADA

Adriana Bava

DIRECTORA TÉCNICA

7169



Su médico le prescribirá una dosis y un régimen de tratamiento adecuado para usted. Su médico puede llegar a prescribirle una combinación de comprimidos de 150mg y de 500mg para cada dosis. Si se prescribe una combinación de comprimidos, es muy importante que usted identifique los comprimidos correctamente. Tomar el comprimido que no corresponda puede resultar en una sobredosis (exceso de medicación) o una subdosis (poca medicación).

Consejos útiles:

- Tome los comprimidos en la combinación prescrita por su médico a la mañana y a la tarde, preferentemente luego del final de la comida (desayuno y cena).
 - Los comprimidos de Capecitabina deben ingerirse con agua.
 - Es importante que usted tome la medicación como fue prescrita por su médico.
 - Si usted está tomando la vitamina ácido fólico, por favor infórmelo a su médico.
- La duración del tratamiento con Capecitabina se basa en ciclos. Su médico determinará cuántos ciclos necesitará.
- Se recomienda tomar Capecitabina durante 14 días seguidos por un período de descanso de 7 días (sin droga) como un ciclo de 21 días.
 - Si usted olvida una dosis de Capecitabina, no tome la dosis que olvidó ni duplique la dosis siguiente. Continúe con su régimen normal y consulte a su médico.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos con Capecitabina no se han descrito efectos adversos como consecuencia de la sobredosificación. No obstante, según la experiencia en animales (monos que recibieron una dosis de 26.679mg/m² y en seres humanos tratados con la dosis máxima tolerada (3.514 mg/m²/día), las manifestaciones previsibles de una sobredosificación consistirían en náuseas, vómitos, diarrea, irritación y hemorragia gastrointestinal y mielodepresión. El tratamiento de la sobredosificación debe basarse en rehidratación y el uso de diuréticos o, en determinados casos, diálisis.

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

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

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

Presentaciones: Envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz.

María del Carmen Mariani

APODERADA

Adriana Bava
DIRECTORA TÉCNICA

7169



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

LABORATORIO G P PHARM S.A.
Irala 1575 - CABA.

Dirección Técnica: Adriana Bava - Farmacéutica-Bioquímica.

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

Elaborado en: Laprida 43- Avellaneda- Pcia de Buenos Aires-

Acondicionado en: Irala 1575- CABA

Fecha de última revisión:


María del Carmen Manani
APODERADA

Adriana Bava

DIRECTORA TÉCNICA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022044-11-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **7169**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por GP PHARM 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 GP PHARM

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA Nº 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 GP PHARM.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: Cáncer colorrectal: capecitabina esta indicado en el tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon



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

estadio III (estadio C de Dukes) que presentan resección completa del tumor primario donde el tratamiento solo con fluorpirimida esta indicado. Aunque ni la capecitabina ni la quimioterapia de combinación prolongan la sobrevida total, la combinación con quimioterapia ha demostrado que aumenta el tiempo de sobrevida del paciente sin presentar signos de la enfermedad comparada con el tratamiento 5 - fluorouracilo y leucovorina (5-flu/LV). Por lo tanto los médicos deben considerar estos resultados al prescribir capecitabina como agente único en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon estadio III. Capecitabina esta indicado como monoterapia de primera línea del cáncer colorrectal metastático. La quimioterapia de combinación ha demostrado una ventaja de la sobrevida comparada con el tratamiento de 5-flu/LV solamente. También esta indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino. Cáncer de mama: Capecitabina en combinación con docetaxel esta indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático después del fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. Capecitabina esta también indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático 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 esta indicado una terapia posterior con antraciclinas.

Concentración/es: 500 mg de CAPECITABINA.



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

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 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 24.2 mg, CROSCARMELOSA SODICA 31 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 41 mg, CARBOWAX 6000 2.4 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 80 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO.

Presentación: envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 120 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C, AL ABRIGO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a GP PHARM S.A. el Certificado N° **56938**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 05 DIC 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7169**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.