



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-74464156-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-74464156-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS VEINFAR I.C.S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada CAPECITABINA LARGAN / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg – 500 mg; aprobado por Certificado N° 51.670.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS VEINFAR I.C.S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CAPECITABINA LARGAN / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración:

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg – 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-106251368-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.670, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-74464156-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.12.01 15:38:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PROYECTO DE PROSPECTO**CAPECITABINA LARJAN 150 mg**
CAPECITABINA 150 mg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina**Venta Bajo Receta Archivada**

Cada comprimido recubierto contiene:

CAPECITABINA	150 mg
Lactosa	24.0 mg
Celulosa Microcristalina	11.0 mg
Croscarmelosa Sódica	9.30 mg
Estearato de Magnesio	1.30 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3.07 mg
Dióxido de titanio	1.00 mg
Polietilenglicol 400	1,00 mg
Polisorbato 80	0.33 mg

CAPECITABINA LARJAN 500 mg
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos Recubiertos
Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto contiene:

CAPECITABINA	500 mg
Lactosa	82.7 mg
Celulosa Microcristalina	40,0 mg
Croscarmelosa Sódica	31.0 mg
Estearato de Magnesio	5.00 mg
Hidroxipropilmeülcelulosa	6,64 mg
Dióxido de Titanio	2.00 mg
Polietilenglicol 400	2.00 mg
Polisorbato 80	0.66 mg

Propiedades de Capecitabina:

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

Los valores farmacocinéticos de capecitabina son 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. En dosis terapéuticas, la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos fue proporcional a la dosis, excepto para el 5 — FU.



ROMINA LOPEZ
DIRECTORA TECNICA
M.N.: 14989
VEINFAR I.C.S.A

Por vía oral, la droga 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.

Los estudios in Vitro con plasma humano revelaron que la droga, la 5'-DFCR y la 5'-DFUR se unen en un 54 %, un 10-5 y un 62 %, respectivamente, a las proteínas, sobre todo a la albúmina. Las concentraciones plasmáticas máximas de capecitabina, 5'-DFCR y 5'-DFUR se alcanzan a las 2 horas (tmáx) de la administración. Después las concentraciones descienden de manera exponencial, con una semivida de 0.7 - 1.14 hora. La alfa — fluoro- beta- alanina (FBAL), un catabolito del 5 — FU, alcanza la concentración plasmática máxima (tmáx) a las 3 horas de administrado el fármaco, y tiene una semivida de 3-4 horas. 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).

Acción Terapéutica:

Citostático.

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, resistente a la quimioterapia con paclitaxel y antraciclinas.

Dosificación:

La dosis recomendada es de 2,500 mg/m²/día durante 14 días con una semana de descanso, fraccionada en dos tomas (mañana y noche) después de una comida. Pacientes con insuficiencia hepática: de leve a moderada, no es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: no se ha evaluado el efecto de CAPECITABINA.

Pacientes pediátricos: no se ha estudiado la seguridad toxicológica ni la de CAPECITABINA.

Pacientes Gerontes: no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, en los pacientes mayores de 65 años, el riesgo de toxicidad es mayor. Por este motivo, se aconseja una cuidadosa vigilancia de los pacientes ancianos.

En caso reducción de dosis, no deberá incrementarse después en ningún momento.

Contraindicaciones:

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

Pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo (metabolito de la capecitabina).

Embarazo y lactancia: Durante el embarazo y la lactancia, si el riesgo sobre el feto justifica el beneficio para la madre, la paciente deberá conocer el peligro para el feto. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que eviten el embarazo mientras están tomando CAPECITABINA. Se ignora si la CAPECITABINA pasa a la leche materna. Debido al riesgo de reacciones adversas graves para los lactantes, se recomienda interrumpir la lactancia mientras dure el tratamiento con CAPECITABINA.

Efectos secundarios:

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

Las reacciones adversas relacionadas con CAPECITABINA han sido las siguientes: las más frecuentes son tipo gastrointestinal, y han sido reversibles y no acumulativas: diarrea, náuseas,



ROMINA LOPEZ
DIRECTORA TECNICA
M.N.: 14989
VEINFAR I.C.S.A

vómitos, dolor abdominal y estomatitis. Las reacciones graves han resultado relativamente infrecuentes. Reportes han informado sobre el síndrome de la eritrodisestesia palmo — plantar, caracterizado por disestesia o parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o dolorosa o eritema, descamación, vesiculación o dolor intenso. La dermatitis es una reacción adversa habitual, pero rara vez grave. La alopecia se produce pocas veces, y nunca ha sido de gravedad.

Trastornos del sistema inmune: Frecuencia $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$: Angioedema.

Advertencias y Precauciones:

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

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

Monitorización durante el tratamiento: no existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con diarrea grave y, si llegaran a deshidratarse, administrarles fluidos y electrolitos. 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 al grado 1. En pocos casos han alcanzado los síntomas el grado 3: en la mayoría de los pacientes fueron de grado 1 ó 2.

El tratamiento debe interrumpirse cuando aparecen: Diarrea (más de 4 movimientos de intestino por día o experimenta diarrea por la noche); Vómitos (más de una vez en un período de 24 hs); Náuseas o pérdida del apetito; Estomatitis (dolor, enrojecimiento, hinchazón de pie y/o mano); Fiebre o infección (temperatura mayor a 38°C o cualquier indicio de infección).

Si el paciente está tomando la vitamina ácido fólico, deben hacerlo conocer a su médico,

Interacciones:

Capecitabina se ha administrado junto con diversos antihistamínicos, AINE, morfina, paracetamol, ácido acetilsalicílico, antieméticos y antagonistas. La unión de Capecitabina a las proteínas plasmáticas es baja (54 %). No son de interacciones por desplazamiento con fármacos que se unan estrechamente a las proteínas. La interacción con el citocromo P450, en los estudios in Vitro efectuados, no se apreciaron efectos de la capecitabina.

Sobredosificación:

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

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 - 2247 ó 4962 - 6666

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777



ROMINA LOPEZ
DIRECTORA TECNICA
M.N.: 14989
VEINFAR I.C.S.A.

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**MANTENER ESTE Y TODOS MEDICAMENTOS FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 51670

Laboratorios VEINFAR ICESA
Especialidades Medicinales Larjan
Piedrabuena 4190
ZIP C1439GVX Cdad. Autónoma de Buenos Aires
República. Argentina
Tel. / fax: 54-11-4601-6910
Línea de consulta: 0800-666-7070
Web site: <http://www.veinfar.com.ar>
Dirección Técnica: Romina López – Farmacéutica

Lugar de Elaboración: B. Quinquela Martin 2228
(1296) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha última revisión: 08/2021


ROMINA LOPEZ
DIRECTORA TECNICA
M.N.: 14989
VEINFAR I.C.S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-74464156- VEINFAR - Prospectos - Certificado N51.670

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.03 15:55:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.03 15:55:35 -03:00