



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-77938240-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-77938240-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada CAPECITABINA TECHSPHERE / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 500 mg; aprobado por Certificado N° 51.138.

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 TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CAPECITABINA TECHSPHERE / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-111138442-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.138, 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-2021-77938240-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.12.06 15:56:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.06 15:56:57 -03:00

CAPECITABINA TECHSPHERE
CAPECITABINA 500 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada comprimido recubierto contiene :

Núcleo

CAPECITABINA	500.0 mg
Lactosa monohidrato	80.0 mg
Celulosa Microcristalina	41.0 mg
Croscaramelosa Sódica	31.0 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
Agua purificada	233.4 mg



GUTIERREZ Flavia Emilce
CUIL 27234134723

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Citostático

INDICACIONES

Capecitabina está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, resistente a la quimioterapia con Paclitaxel y antraciclinas.

DOSIFICACIÓN

Dosis recomendada de Capecitabina es de 2.500 mg/m²/día durante 2 semanas, seguida de una semana de descanso. La dosis diaria total de Capecitabina por vía oral debe fraccionarse en dos tomas (mañana y noche), que se ingerirán dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. Los comprimidos de Capecitabina se toman enteros, con agua. El tratamiento debe interrumpirse si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable.

Ajustes posológicos durante el tratamiento: La toxicidad de la capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático, modificación de la dosis de Capecitabina (interrupción de la medicación o reducción posológica) o ambas cosas. Una vez reducida la dosis, no deberá incrementarse después en ningún momento.

No existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

A continuación se indican las modificaciones posológicas recomendadas en caso de toxicidad de capecitabina en monoterapia (según los criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute of Canada):

Grado 1: mantener la dosis inicial.

Grado 2, primera aparición: el tratamiento se interrumpe hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; en el siguiente tratamiento se aplica el 100 % de la dosis inicial.

Grado 2, segunda aparición: el tratamiento se interrumpe hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; en el siguiente tratamiento se aplica el 75 % de la dosis inicial.

Grado 2, tercera aparición: el tratamiento se interrumpe hasta que la toxicidad remita al grado 0-1;

en el siguiente tratamiento se aplica el 50 % de la dosis inicial.

Grado 2, cuarta aparición: discontinuar el tratamiento en forma permanente.

Grado 3, primera aparición: el tratamiento se interrumpe hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; en el siguiente tratamiento se aplica el 75 % de la dosis inicial.

Grado 3, segunda aparición: el tratamiento se interrumpe hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; en el siguiente tratamiento se aplica el 50 % de la dosis inicial.

Grado 3, tercera aparición: discontinuar el tratamiento en forma permanente.

Grado 4, primera aparición: opción 1: discontinuar el tratamiento en forma permanente. Opción 2: si el médico tratante lo estima beneficioso para el paciente, el tratamiento se interrumpe hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; en el siguiente tratamiento se aplica el 50 % de la dosis inicial.

Ajustes posológicos en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática: se ha evaluado la farmacocinética de Capecitabina en enfermos con disfunción hepática leve o moderada por metástasis hepáticas. En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal: no se ha evaluado el efecto de Capecitabina en pacientes con insuficiencia renal (definida como un valor de creatinina sérica >1,5 veces el límite superior de la normalidad).

Niños: no se ha estudiado la seguridad toxicológica ni la eficacia de Capecitabina en los niños.

Ancianos: no se precisa ajuste posológico. Ahora bien, en los pacientes ancianos (>65 años) es mayor el riesgo de toxicidad por 5-FU que en los más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa vigilancia de los pacientes ancianos.

FARMACOLOGÍA

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina con actividad antineoplásica. Es una prodroga sistémica de 5'-deoxi-5 fluorouridina (5'-DFUR) administrada oralmente que se convierte en 5-fluorouracilo. El nombre químico de capecitabina es 5'-deoxi-S-fluoro-N-entiloxil)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 26 mg/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 fluorouracilo (5-FU). La formación del 5-FU tiene lugar en el propio tumor, por la acción de la timidinfosforilasa (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. 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 502-3.514 mg/m²/día. Los valores de la capecitabina, la 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y la 5'-desoxi-fluorouridina (5'-DFUR) eran similares después de 1 y 14 días.

Las concentraciones de 5-FU habían aumentado en un 30% después de 14 días.

CONTRAINDICACIONES

Capecitabina está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo (metabolito de la capecitabina). No debe administrarse a pacientes con déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

REACCIONES ADVERSAS

Entre las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes tratados con Capecitabina

como monoterapia:

Trastornos del Sistema Inmune

Frecuencia $> \acute{o} = 1/10.000$ a $< 1/1.000$: Angioedema

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 embrioletal y teratógena. Estos resultados constituyen efectos previsibles de los derivados de las fluoropirimidinas. Así, pues, la capecitabina debe considerarse como una sustancia potencialmente teratógena 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 estn 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 consideradas remota, 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 ha 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.

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para 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.

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. 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 neutropenia ha sido una reacción infrecuente y en ningún caso grave. Anemia y leucocitopenia se han descrito sólo en raras ocasiones y nunca han sido graves. Otros efectos secundarios: anorexia y deshidratación se han observado con frecuencia, pero sólo en raras ocasiones han sido graves.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Los efectos tóxicos limitantes de la dosis son: diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y eritrodisestesia 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 electrólitos. 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 absorpcin, y diarrea de grado 4, como un aumento de 10 o más deposiciones / día o melena o la necesidad de apoyo parenteral. Si se produce diarrea de grado 2, 3 o 4, deberá interrumpirse la administración de Capecitabina hasta que la diarrea desaparezca o disminuya su

intensidad al grado 1. Después de la diarrea de grado 3 o 4 debe disminuirse la dosis de Capecitabina. Se ha descrito eritrodiseñesia 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 o 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.

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.

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.

Información 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 recurrir a su médico. La comunicación con el profesional debe ser abierta, fluida y periódica. Algunos medicamentos muchas veces se 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-fluoroacilo. En algunos pacientes, esta sustancia mata las células cancerosas y disminuye el tamaño del 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-fluoroacilo.

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 o plantas 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 período de 24 hs.
- Náusea: 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 o 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.

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 500 mg 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 una comida (desayuno y cena).• Los comprimidos de Capecitabina deben ingerirse con agua.
- Es importante que usted tome toda 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 con su médico.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos con Capecitabina no se han descrito 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 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 gastrointestinales 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 en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original.
Evitar la exposición a la luz.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N° 51138.

Fecha de última revisión: Ago 2021

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Av. B. Rivadavia 843, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico:

Flavia Gutierrez, Farmacéutica.

PR20042 / VK 10



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-2021-77938240- TECHSPHERE - Prospectos - Certificado N51.138

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.16 12:18:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.16 12:18:58 -03:00