



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

DISPOSICIÓN Nº **0173**

BUENOS AIRES, **10 ENE 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009410-11-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS TEMIS LOSTALO 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. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

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



DISPOSICIÓN N° 0173

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A. N. M. A. T.

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 los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.



DISPOSICIÓN Nº 0173

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

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 TEMIS 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 LABORATORIOS TEMIS LOSTALO 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 - Autorízanse 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 Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

5
-



DISPOSICIÓN N° 0173

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

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 N°:1-0047-0000-009410-11-8

DISPOSICIÓN N°:

0173

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



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A. 7.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

0173

Nombre comercial: CAPECITABINA TEMIS

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA N° 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES y ZEPITA N° 3164/78, CIUDAD DE BUENOS AIRES (solo acondicionamiento secundario).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA TEMIS.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS CIRUGIA EN PACIENTES CON CANCER DE COLON ESTADIO III (ESTADIO C DE DUKES) Y COMO MONOTERAPIA EN PRIMERA LINEA DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO. TAMBIEN ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

EN PRIMERA LINEA DEL CANCER GASTRICO AVANZADO EN COMBINACION CON UN REGIMEN QUE INCLUYA PLATINO. EN COMBINACION CON DOCETAXEL ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO TRAS FALLO DE QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA. LA TERAPIA PREVIA DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA. TAMBIEN ESTA INDICADA EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO TRAS FALLO CON TAXANOS Y A UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO QUE INCLUYA UNA ANTRACICLINA O BIEN PARA AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE NO ESTE 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 6.70 mg, TALCO 13.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 49.40 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 6.70 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 13.40 mg, CROSPVIDONA 40.20 mg, OPADRAY 20 mg, MANITOL 40.20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS PARA USO



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

HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURAS INFERIORES A 30°.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

0173


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 MÉDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **0173**


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

0173
46

PROYECTO DE PROSPECTO
CAPECITABINA TEMIS
CAPECITABINA
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500,00 mg
Manitol	40,20 mg
Celulosa microcristalina	49,40 mg
Crospovidona	40,20 mg
Polivinilpirrolidona K30	13,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,70 mg
Talco	13,40 mg
Estearato de magnesio	6,70 mg
Opadray	20,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico - Clasificación ATC: L01BC06

INDICACIONES

CAPECITABINA TEMIS está indicada para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) y como monoterapia en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. También está indicada en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.

CAPECITABINA TEMIS en combinación con docetaxel está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. También está indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo con taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

CAPECITABINA TEMIS solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Los comprimidos de CAPECITABINA TEMIS se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de CAPECITABINA TEMIS de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se muestra en las Tablas I y 1bis, respectivamente.

Posología recomendada

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama: Empleado como agente único, la dosis inicial recomendada de CAPECITABINA TEMIS en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1250 mg/m² administrada 2 veces al día (mañana y noche, equivalente a 2500 mg/m² dosis total/día) durante 14 días, seguido de un período de descanso de 7 días. La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer colon, colorrectal y gástrico: En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de CAPECITABINA TEMIS debe reducirse a 800-1000 mg/m² cuando se administra 2 veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² 2 veces al día cuando se administra de forma continuada. La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de CAPECITABINA TEMIS. Para aquellos pacientes que reciban CAPECITABINA TEMIS en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con el instructivo del cisplatino, deberá ser iniciada antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban

CAPECITABINA TEMIS en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el instructivo de oxaliplatino. Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama: En caso de terapia asociada con docetaxel en cáncer de mama, la dosis recomendada es también 1250 mg/m² de Capecitabina 2 veces al día durante 2 semanas seguido de 1 semana de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m² en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. Docetaxel debe indicarse con la premedicación indicada en su instructivo. La dosis de Capecitabina y ajustes de la misma, debe administrarse de acuerdo a la Tabla 2

Tabla 1: Cálculo de la dosis estándar según la superficie corporal para una dosis inicial de CAPECITABINA TEMIS de 1250 mg/m²

Cálculo de dosis de Capecitabina según el área corporal, dosis estándar inicial			
Nivel de dosis 1250 mg/m ² (2 veces al día)		Nº de comprimidos por las mañanas	Nº de comprimidos por las noches
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

Tabla 1bis: Cálculo de la dosis estándar según la superficie corporal para una dosis inicial de CAPECITABINA TEMIS de 1000 mg/m²

Cálculo de dosis de Capecitabina según el área corporal, dosis estándar inicial			
Nivel de dosis 1000 mg/m ² (2 veces al día)		Nº de comprimidos por las mañanas	Nº de comprimidos por las noches
Área corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	500 mg	500 mg
≤ 1.26	1150	2	2
1.27-1.38	1300	2	2
1.39-1.52	1450	2	2
1.53-1.66	1600	2	2
1.67-1.78	1750	2	2
1.79-1.92	1800	3	3
1.93-2.06	2000	4	4
2.07-2.18	2150	4	4
> 2.19	2300	4	4

General: La toxicidad debida a la administración de CAPECITABINA TEMIS se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con CAPECITABINA TEMIS sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de CAPECITABINA TEMIS no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas.

A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad:

0173

48

Tabla 2: Pauta de Reducción de dosis de CAPECITABINA TEMIS (Ciclo de 3 semanas o Tratamiento Continuo)

Grados de Toxicidad NCIC *	Durante un ciclo de terapia	Ajuste de la dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
• <i>Grado 1</i>	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
• <i>Grado 2</i>		
1° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
2° aparición		75%
3° aparición		50%
4° aparición		No
• <i>Grado 3</i>		
1° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
2° aparición		50%
3° aparición		No
• <i>Grado 4</i>		
1° aparición	Suspender indefinidamente o interrumpir hasta que remita a grado 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar	50%
2° aparición	Suspender indefinidamente	No

* Se usaron los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1), excepto para el síndrome mano-pie.

Tabla 3: Cálculo de la dosis reducida según la superficie corporal para una dosis de 75% de Capecitabina de la dosis estándar inicial.

Cálculo de dosis de Capecitabina reducida al 75% de la dosis estándar inicial			
Nivel de dosis 950 mg/m ² (2 veces al día)		N° de comprimidos por las mañanas	N° de comprimidos por las noches
Área corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	500 mg	500 mg
< 1.26	1150	2	2
1.27-1.38	1300	2	2
1.39-1.52	1450	2	2
1.53-1.66	1500	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
> 2.19	2150	4	4

Tabla 4: Cálculo de la dosis reducida según la superficie corporal para una dosis de 50% de Capecitabina de la dosis estándar inicial.

Cálculo de dosis de Capecitabina reducida al 50% de la dosis estándar inicial			
Nivel de dosis 625 mg/m ² (2 veces al día)		N° de comprimidos por las mañanas	N° de comprimidos por las noches
Área 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

Hematología: Los pacientes con recuentos de neutrófilos de línea de base < $1,5 \times 10^9/l$ o recuento de plaquetas < $100 \times 10^9/l$ no deben ser tratados con CAPECITABINA TEMIS. Si las evaluaciones de laboratorio no programadas durante un ciclo de tratamiento muestran que el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas cae por debajo de $75 \times 10^9/l$, el tratamiento con CAPECITABINA TEMIS debe ser interrumpido.

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando CAPECITABINA TEMIS se utiliza en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando CAPECITABINA TEMIS se utiliza en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes deben hacerse según la Tabla 2 para CAPECITABINA TEMIS y de acuerdo con el correspondiente resumen de características del producto para otros agentes.

0173

49

Al comienzo de un ciclo de tratamiento, si un retraso del mismo está indicado para CAPECITABINA TEMIS u otros agentes, la administración de todos los agentes debería retrasarse hasta que se cumplan los requisitos para el reinicio de todas las drogas.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con CAPECITABINA TEMIS, se debe continuar el tratamiento con CAPECITABINA TEMIS y se debe ajustar la dosis del otro agente de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica. Si los otros agentes tienen que suspenderse permanentemente, el tratamiento con CAPECITABINA TEMIS se puede reanudar cuando se cumplen los requisitos para el reinicio del mismo.

Nota: Esta advertencia es aplicable para todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando CAPECITABINA TEMIS se usa continuamente en combinación con otros agentes

Las modificaciones de dosis por toxicidad cuando CAPECITABINA TEMIS se usa continuamente en combinación con otros agentes, se efectuarán de acuerdo a la Tabla 2 para CAPECITABINA TEMIS y de acuerdo con el correspondiente resumen de características del producto para otros agentes.

Posología, ajustes para poblaciones especiales

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

Insuficiencia Renal: CAPECITABINA TEMIS está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas Grado 3 ó 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. Se recomienda una reducción del 75% de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal moderada basal. En pacientes con insuficiencia renal leve basal (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa Grado 2, 3 ó 4 durante el tratamiento, especificándose en la tabla de más arriba el posterior ajuste de dosis necesario. Si la eliminación de creatinina calculada disminuye durante el tratamiento a un valor por debajo de 30 ml/min, se debe suspender la CAPECITABINA TEMIS.

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 "Ancianos").

Niños: No existe ninguna experiencia en menores de 18 años.

Ancianos: No se necesita ajuste inicial de dosis de CAPECITABINA TEMIS en monoterapia. Sin embargo, las toxicidades Grado 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥ 60 años. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥ 60 años.

En combinación con Docetaxel: Se ha observado una mayor incidencia de efectos adversos de Grado 3 ó 4 relacionados con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 ó más años. Para pacientes de 60 ó más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de CAPECITABINA TEMIS al 75% (950 mg/m² 2 veces al día) cuando se vaya a combinar este medicamento con docetaxel. Si no se observa toxicidad en pacientes ≥ 60 años tratados con una dosis inicial reducida de CAPECITABINA TEMIS en combinación con docetaxel, la dosis de CAPECITABINA TEMIS podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² 2 veces al día.

En combinación con Irinotecan: Para pacientes de 65 años de edad o más, se recomienda una reducción de dosis de CAPECITABINA TEMIS a 800 mg/m² 2 veces al día.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La Capecitabina es un carbamato de flupirimidina no citotóxica que, administrado por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracil (5-FU). La Capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos. La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales así como en tejidos normales aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, Capecitabina mostró un efecto sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido

desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de Capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514 mg/m²/día. Los parámetros de Capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. El ABC de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de Capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU de forma mayor que la proporción de dosis, debido a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción: Tras la administración oral, la Capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la Capecitabina, pero sólo modifica mínimamente el valor de ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1250 mg/m² administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} en µg/ml), en el día 14, para Capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4.67; 3.05; 12.1; 0.95 y 5.46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} en horas) fue 1.50; 2.00; 2.00; 2.00 y 3.34. Los valores del ABC_{0-∞} en µg.h/ml fueron 7.75; 7.24; 24.6; 2.03 y 36.3.

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: En primer lugar, la Capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Los enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de Capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de Capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en el tumor frente al plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n=8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n=8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Posteriormente el 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5- fluorouracil (FUH2) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de Capecitabina.

Eliminación: La vida media de eliminación (t_{1/2} en horas) de Capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0.85; 1.11; 0.66; 0.76 y 3.23 respectivamente. Los metabolitos de la Capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de Capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia en combinación: Los estudios fase I para evaluar el efecto de Capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa, mostró que no existe efecto de Capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (C_{max} y ABC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

Pacientes con insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas: Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes oncológicos con insuficiencia hepática leve a moderada

causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de Capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentar, si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Ancianos: La edad no influye en la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El ABC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
 - Hipersensibilidad conocida a Capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.
 - Pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).
 - Durante el embarazo y la lactancia.
 - Pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
 - Pacientes con insuficiencia hepática grave.
 - 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 CAPECITABINA TEMIS más docetaxel.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea palmo-plantar, eritrodisestesia). 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: CAPECITABINA TEMIS 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 fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (ej. loperamida). La NCIC CTC define la diarrea de Grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de Grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de Grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de la dosis deberá ser aplicada cuando sea necesario (ver Posología y Forma de Administración).

Deshidratación: La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. Si se observa una deshidratación de Grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con CAPECITABINA TEMIS y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante.

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 los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente. El síndrome mano-pie de Grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente. El síndrome mano-pie de Grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de Grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de CAPECITABINA TEMIS hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a Grado 1. Después del síndrome mano-pie de

52

Grado 3, las dosis posteriores de CAPECITABINA TEMIS deben disminuirse. Cuando CAPECITABINA TEMIS y cisplatino se utilizan en combinación, el uso de la vitamina B6 (piridoxina) no se aconseja para tratamiento profiláctico sintomático de síndrome mano-pie, debido a los informes publicados que puede disminuir la eficacia de cisplatino.

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. En pacientes tratados con Capecitabina se ha descrito arritmias cardíacas, angina de pecho, infarto de miocardio, fallo cardíaco y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (ver Reacciones Adversas).

Hipo o hipercalcemia: Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia pre-existente (ver Reacciones Adversas).

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

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

Anticoagulación con derivados de cumarina: En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el ABC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por Capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con Capecitabina y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (ver Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

Insuficiencia hepática: En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de CAPECITABINA TEMIS en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de CAPECITABINA TEMIS en caso que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $>3,0 \times \text{ULN}$ o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $>2,5 \times \text{ULN}$. El tratamiento con CAPECITABINA TEMIS en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

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 / Contraindicaciones).

INTERACCIONES

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 TEMIS concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con CAPECITABINA TEMIS y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con CAPECITABINA TEMIS. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con CAPECITABINA TEMIS deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

Fenitoína: Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de Capecitabina con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen

fenitoína concomitantemente con Capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

Ácido folínico (leucovorina): Un estudio de combinación con Capecitabina y ácido folínico mostró que el ácido folínico no tuvo efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tuvo un efecto sobre la farmacodinamia de Capecitabina: la dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina sola empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² por día mientras que es de sólo 2000 mg/m² por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg 2 veces al día por vía oral).

Sorivudina y análogos: Se ha descrito una interacción medicamento-medicamento clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidin dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, CAPECITABINA TEMIS no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (ver Contraindicaciones).

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).

Allopurinol: Se han observado interacciones del 5-FU con allopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de allopurinol con Capecitabina.

Interacción con citocromo P450: Para interacciones potenciales con isoenzimas 1A2, 2C9 y 3A4, ver interacciones con anticoagulantes derivados de cumarina.

Interferón alfa: Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de Capecitabina fue de 2000 mg/m² por día mientras que fue de 3000 mg/m² por día cuando se empleó Capecitabina sola.

Radioterapia: La dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2000 mg/m² por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Oxaliplatino: Cuando se administró Capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a Capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

Bevacizumab: Bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la Capecitabina o sus metabolitos.

Interacción con alimentos: Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar CAPECITABINA TEMIS con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de Capecitabina (ver Propiedades Farmacocinéticas).

EMBARAZO Y LACTANCIA

No existen estudios sobre Capecitabina en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que la Capecitabina puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de Capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina.

Capecitabina está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras son tratadas con Capecitabina y debe ser informada 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.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

CAPECITABINA TEMIS puede causar mareos, fatiga y náuseas. Estos efectos pueden alterar la capacidad para conducir y usar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se consideraron como posible, probable o remotamente relacionadas

54
0173

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), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Se han empleado las siguientes categorías para realizar una escala de reacciones adversas en función de la frecuencia, de acuerdo a la siguiente estratificación: Frecuente (>1/10), Ocasional (>1/100, <1/10), Rara (>1/1.000, <1/100).

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas, en tratamiento con Capecitabina en monoterapia para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico.

Sistema de cuerpo	Frecuente	Ocasional	Rara <i>Grave o mortal (Grados 3-4) o médicamente relevantes</i>
Infecciones e infestaciones	-	Infección por Herpes. Nasofaringitis. Infección del tracto respiratorio inferior.	Sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, amigdalitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección por hongos, absceso dental.
Tumores benignos y malignos y no especificado	-	-	Lipoma
Sangre y trastornos del sistema linfático	-	Neutropenia. Anemia	Neutropenia febril. Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia. Anemia hemolítica. Tiempo de protrombina prolongado.
Trastornos del sistema inmunitario	-	-	Hipersensibilidad
Trastornos de nutrición y metabolismo	Anorexia	Deshidratación. Disminución del apetito. Peso disminuido.	Diabetes. Hipopotasemia. Trastorno de apetito. Desnutrición. Hipertrigliceridemia.
Trastornos psiquiátricos	-	Insomnio. Depresión.	Estado de confusión. Ataque de pánico. Estado de ánimo deprimido, disminuido de libido.
Trastornos del sistema nervioso	-	Dolor de cabeza. Mareos de letargo. Parestesia. Disgeusia.	Afasia. Deterioro de la memoria. Ataxia. Síncopa. Trastorno del equilibrio. Trastorno sensorial. Neuropatía periférica.
Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeo. Conjuntivitis, irritación de ojos	Reducción de la agudeza visual. Diplopía.
Trastornos de oído y laberinto	-	-	Vértigo. Dolor de oído
Trastornos cardíacos	-	-	Angina inestable. Angina de pecho. Isquemia miocárdica. Fibrilación auricular. Arritmias. Taquicardia. Sinus taquicardia. Palpitaciones.
Trastornos vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda. Hipertensión, Petequias. Hipotensión. Sofocos. Sensación periférica.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	-	Disnea. Epistaxis. Tos. Rinorrea.	Embolismo pulmonar. Neumotórax. Hemoptisis. Asma. Disnea de esfuerzo.
Trastornos gastrointestinales	Diarrea. Vómito. Náuseas. Estomatitis Dolor abdominal.	Hemorragia gastrointestinal. Estreñimiento. Dolor abdominal, tracto superior. Dispepsia. Flatulencia. Boca seca.	Obstrucción intestinal. Ascitis. Enteritis. Gastritis. Disfagia. Dolor abdominal, tracto inferior. Esofagitis. Malestar abdominal. Enfermedad de reflujo gastroesofágico. Colitis. Sangre en las heces.

[Handwritten signature]
 LABORATORIO FARMACIA S.A.
 DR. JULIANA GARCIA
 C/...
 M. ...

173

Trastorno hepato iliar	-	Hiperbilirubinemia. Alteraciones en pruebas de función hepática.	Ictericia
Piel y trastornos del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodsestesia palmo-plantar	Erupción cutánea. Alopecia. Eritema. Piel seca. Prurito. Hiper-pigmentación de la piel. Erupción macular asociada a la descamación. Dermatitis. Alteraciones de las uñas.	Úlcera cutánea. Rash, Urticaria. Reacción de fotosensibilidad. Eritema Palmar, hinchazón de la cara, púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor en las extremidades. Dolor de espalda. Artralgia.	Hinchazón de articulaciones. Dolor de huesos. Dolor facial. Rigidez musculoesquelética. Debilidad muscular.
Trastornos renales y urinarios	-	-	Hidronefrosis. Incontinencia urinaria. Hematuria. Nicturia. Aumento de creatinina en sangre.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	-	-	Hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Fatiga. Astenia.	Fiebre. Letargo. Edema periférico. Malestar general. Dolor torácico.	Edema. Escalofríos. Síndrome gripal. Incremento de la temperatura corporal.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	-	-	Sobredosis. Ampollas

Tabla N° 4: CAPECITABINA TEMIS en terapia de combinación
Resumen de las reacciones adversas relacionadas en pacientes tratados con Capecitabina en el tratamiento combinado, además de las observadas con Capecitabina en monoterapia o visto en una mayor frecuencia en comparación con la monoterapia con Capecitabina.

Sistema de cuerpo	Frecuente <i>Todos los grados</i>	Ocasional <i>Todos los grados</i>
Infecciones e infestaciones	-	Herpes zóster. Infección del tracto urinario. Candidiasis oral. Infección de tracto respiratorio superior. Rinitis. Gripe. * Infección. Herpes oral.
Sangre y trastornos del sistema linfático	* Neutropenia. * Leucopenia. * Anemia. * Fiebre neutropénica. Trombocitopenia.	Depresión de la médula ósea. * Neutropenia febril.
Trastornos del sistema inmunitario	-	Hipersensibilidad.
Trastornos de nutrición y metabolismo	Apetito disminuido.	Hipopotasemia. Hiponatremia. hipomagnesemia, Hipocalcemia. Hiperglucemia.
Trastornos psiquiátricos	-	Trastorno del sueño. Ansiedad.
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del gusto. Parestesias y disestesias. Neuropatía sensorial periférica. Disgeusia. Dolor de cabeza.	Neurotoxicidad. Temblor. Neuralgia. Reacción de hipersensibilidad. Hipoestesia.
Trastornos oculares	Lagrimo aumentado.	Trastornos visuales. Ojo seco. Dolor de ojos. Deficiencia visual. Visión borrosa.
Trastornos de oído y laberinto	-	Tinnitus. Hipoacusia.
Trastornos cardiacos	-	Fibrilación auricular. Isquemia cardíaca/infarto.
Trastornos vasculares	Edema de miembros inferiores. Hipertensión. * Embolia y trombosis.	Enrojecimiento. Hipotensión. Crisis hipertensiva. Sofocos. Flebitis.
Trastornos del sistema respiratorio, torácicos y mediastinales	Dolor de garganta. Disestesias faríngeas.	Hipo. Dolor faringolaríngeo. Disfonía.

[Handwritten signature]
 DRA. JUANITA GARCÍA
 DIRECTORA TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN
 Y DESARROLLO

<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento. Dispepsia	Hemorragia digestiva alta. Úlceras bucales. Gastritis. Distensión abdominal. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Dolor oral. Disfagia. Hemorragia rectal. Dolor abdominal inferior. Disestesia oral. Parestesia oral. Hipoestesia oral. Malestar abdominal.
<i>Trastorno hepatobiliar</i>	-	Función hepática anormal.
<i>Piel y trastornos del tejido subcutáneo</i>	Alopecia. Trastorno de uñas.	Hiperhidrosis. Erupción eritematosa. Urticaria, sudores nocturnos.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.</i>	Mialgia. Artralgia. Dolor en la extremidad.	Dolor en la mandíbula. Espasmos musculares. Trismo, debilidad muscular.
<i>Trastorno renal y urinario</i>	-	Hematuria. Proteinuria. Aclaramiento de creatinina disminuido. Disuria.
<i>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</i>	Pirexia. Debilidad. * Letargo. Intolerancia de temperatura.	Inflamación de la mucosa. Dolor en las extremidades. Dolor. Escalofríos. Dolor de pecho. Enfermedad similar a la influenza. * Fiebre. Reacciones relacionadas con la perfusión. Reacción en el lugar de inyección. Dolor en el lugar de infusión. Dolor en el lugar de inyección.
<i>Complicaciones de la lesión, envenenamiento y de procedimiento</i>	-	Contusión

Por cada ítem, la cuenta de la frecuencia se basa en las reacciones adversas medicamentosas de todos los grados.

Para los términos marcados con un signo "+", la cuenta de la frecuencia se basa en Grado 3-4 de las reacciones adversas medicamentosas.

Reacciones adversas se incluyen de acuerdo a la incidencia más alta vista.

SOBREDOSIS

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea.

El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: (011) 4941-6191/6012

Hospital Dr. Juan A. Fernández: (011) 4801-5555

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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (los 3 últimos para uso exclusivo hospitalario).

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N°

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A, ZEPITA 3178, Cdad. BUENOS AIRES. ARGENTINA

DIRECCIÓN TÉCNICA: DRA. JULIANA GABOR, FARMACÉUTICA

ELABORADO EN: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, Pcia. DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

[Firma]
 LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
 DRA. JULIANA GABOR
 DIRECCIÓN TÉCNICA
 LAPRIDA 43, AVELLANEDA
 Pcia. DE BUENOS AIRES

54

0173

PROYECTO DE RÓTULO
CAPECITABINA TEMIS
CAPECITABINA
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

CONTENIDO: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos (los 3 últimos para uso exclusivo hospitalario)

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500,00 mg
Manitol	40,20 mg
Celulosa microcristalina	49,40 mg
Crospovidona	40,20 mg
Polivinilpirrolidona K30	13,40 mg
Dióxido de silicio coloidal	6,70 mg
Talco	13,40 mg
Estearato de magnesio	6,70 mg
Opadray	20,00 mg

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A, ZEPITA 3178, Cdad. BUENOS AIRES. ARGENTINA

DIRECCIÓN TÉCNICA: DRA. JULIANA GABOR, FARMACÉUTICA

ELABORADO EN: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, Pcia. DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

Lote N°:

Vencimiento:

[Handwritten Signature]

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dra. Juliana Gabor
DIRECCIÓN TÉCNICA ARCHIVADA
MIN. 10/15/15



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-009410-11-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0173, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS TEMIS LOSTALO 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 TEMIS

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA Nº 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES y ZEPITA Nº 3164/78, CIUDAD DE BUENOS AIRES (solo acondicionamiento secundario).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA TEMIS.

✓



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

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE TRAS CIRUGIA EN PACIENTES CON CANCER DE COLON ESTADIO III (ESTADIO C DE DUKES) Y COMO MONOTERAPIA EN PRIMERA LINEA DEL CANCER COLORRECTAL METASTASICO. TAMBIEN ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA DEL CANCER GASTRICO AVANZADO EN COMBINACION CON UN REGIMEN QUE INCLUYA PLATINO. EN COMBINACION CON DOCETAXEL ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO TRAS FALLO DE QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA. LA TERAPIA PREVIA DEBE HABER INCLUIDO UNA ANTRACICLINA. TAMBIEN ESTA INDICADA EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO TRAS FALLO CON TAXANOS Y A UN REGIMEN QUIMIOTERAPICO QUE INCLUYA UNA ANTRACICLINA O BIEN PARA AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE NO ESTE 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 6.70 mg, TALCO 13.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 49.40 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 6.70 mg, POLIVINILPIRROLIDONA K 30 13.40 mg, CROSPOLIDONA 40.20 mg, OPADRAY 20 mg, MANITOL 40.20 mg.



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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS 3 ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURAS INFERIORES A 30°.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. el Certificado N° **56583**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **10 ENE 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

0173


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