



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

DISPOSICIÓN Nº 0 1 4 5

BUENOS AIRES, 0 8 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010348-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO KEMEX 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.



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

DISPOSICIÓN N° 0145

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.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N.º 0145

**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 KEMEX 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 LABORATORIO KEMEX 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.

8. 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 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





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

DISPOSICIÓN N° 0145

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. Inscríbese 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°:1-0047-0000-010348-11-1

DISPOSICIÓN N°: 0145

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 I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **0 1 4 5**

Nombre comercial: CAPECITABINA KEMEX

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ERNESTO DE LAS CARRERAS N° 2469/71, BECCAR,
PROVINCIA DE BUENOS AIRES. NAZARRE N° 3446, CIUDAD AUTONOMA DE
BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA KEMEX.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO RESISTENTE A LA
QUIMIOTERAPIA CON PACLITAXEL O ANTRACICLINAS.



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

0145

Concentración/es: 150 mg DE CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 150 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.90 mg, CROSCARMELOSA 3.80 mg, TALCO 0.70 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.11 mg, POLIVINILPIRROLIDONA 0.54 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10.40 mg, POLIETILENGLICOL 6000 1.95 mg, LACTOSA ANHIDRA 9.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 102 19.10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

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

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Temperatura desde 15°C hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA KEMEX.





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

0145

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO RESISTENTE A LA
QUIMIOTERAPIA CON PACLITAXEL O 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 6.33 mg, CROSCARMELOSA 12.66 mg,
TALCO 1.05 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.16 mg, POLIVINILPIRROLIDONA 0.80
mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 26.05 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2.94
mg, LACTOSA ANHIDRA 31.66 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 102 63.65
mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

5,

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

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

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Temperatura desde 15°C hasta 30°C.





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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

0 1 4 5

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°

0145

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



0145

PROYECTO DE ROTULO**CAPECITABINA KEMEX
CAPECITABINA 150 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Venta Bajo Receta Archivada
LoteIndustria Argentina
Vencimiento**Formula Cualcuantitativa**

Cada Comprimidos recubierto de Capecitabina Kemex 150 mg contiene:

| | |
|--|------------------|
| Capecitabina | 150,00 mg |
| Lactosa anhidra | 9,50 mg |
| Celulosa microcristalina (Avicel pH 102) | 19,10 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5 Premiun) | 5,70 mg |
| Croscarmelosa (Acdisol) | 3,80 mg |
| Estearato de magnesio | 1,90 mg |
| Solución de cubierta: | |
| Methocel E5 premiun | 4,70 mg |
| Polietilenglicol 6000 | 1,95 mg |
| Polivinilpirrolidona | 0,54 mg |
| Dióxido de titanio | 2,11 mg |
| Talco | 0,70 mg |

Posología: Ver prospecto adjunto**Conservación:** En su envase original a temperatura y humedad ambiente, entre 15 y 30° C**Presentación:** 10 comprimidos recubiertos**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)
Certificado N° xxxxx****LABORATORIO KEMEX SA-Nazarre 3446 (C1417DXH) Capital Federal
Dirección Técnica: Dra. Natalia Alonso, Farmacéutica****"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica "****Nota:** Igual texto para as presentaciones de 20,30,40 50,60,100 y 120 comprimidos y 250, 500 y 1000 los tres últimos para uso hospitalario exclusivoHoracio Rotta
ApoderadoNatalia Alonso
Directora Técnica



0145

PROYECTO DE ROTULO**CAPECITABINA KEMEX
CAPECITABINA 500 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Venta Bajo Receta Archivada
LoteIndustria Argentina
Vencimiento**Formula Cualicuantitativa**

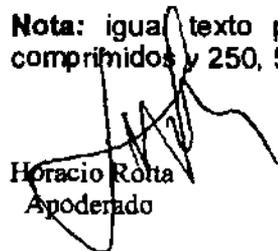
Cada Comprimidos recubiertos de Capecitabina Kemex 500 mg contiene:

| | |
|---|-----------|
| Capecitabina | 500,00 mg |
| Lactosa anhidra | 31,66 mg |
| Celulosa microcristalina (Avicel pH 102) | 63,65 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E 5 Premiun) | 19,00 mg |
| Croscarmelosa (Acdisol) | 12,66 mg |
| Estearato de magnesio | 6,33 mg |
| Solución de cubierta: | |
| Methocel E5 premiun | 7,05 mg |
| Polietilenglicol 6000 | 2,94 mg |
| Polivinilpirrolidona | 0,80 mg |
| Dióxido de titanio | 3,16 mg |
| Talco | 1,05 mg |

Posología: Ver prospecto adjunto**Conservación:** En su envase original a temperatura y humedad ambiente, entre 15 y 30° C**Presentación:** 10 comprimidos recubiertos**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)
Certificado N° xxxxx****LABORATORIO KEMEX SA-Nazarre 3446 (C1417DXH) Capital Federal
Dirección Técnica: Dra. Natalia Alonso, Farmacéutica**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

Nota: igual texto para as presentaciones de 20,30,40 50,60,100 y 120 comprimidos y 250, 500 y 1000 los tres últimos para uso hospitalario exclusivo


Horacio Rotta
Apoderado
Natalia Alonso
Directora Técnica



0145

PROYECTO DE PROSPECTO**CAPECITABINA KEMEX
CAPECITABINA 150 mg y 500 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**Venta Bajo Receta Archivada
LoteIndustria Argentina
Vencimiento**Formula Cualicuantitativa**

Cada comprimido recubierto de Capecitabina Kemex 150 mg contiene:

| | |
|--|------------------|
| Capecitabina | 150,00 mg |
| Lactosa anhidra | 9,50 mg |
| Celulosa microcristalina (Avicel pH 102) | 19,10 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E5 Premiun) | 5,70 mg |
| Croscarmelosa (Acdisol) | 3,80 mg |
| Estearato de magnesio | 1,90 mg |
| Solución de cubierta: | |
| Methocel E5 premiun | 4,70 mg |
| Polietilenglicol 6000 | 1,95 mg |
| Polivinilpirrolidona | 0,54 mg |
| Dióxido de titanio | 2,11 mg |
| Talco | 0,70 mg |

Formula Cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto de Capecitabina Kemex 500 mg contiene:

| | |
|---|------------------|
| Capecitabina | 500,00 mg |
| Lactosa anhidra | 31,66 mg |
| Celulosa microcristalina (Avicel pH 102) | 63,65 mg |
| Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E 5 Premiun) | 19,00 mg |
| Croscarmelosa (Acdisol) | 12,66 mg |
| Estearato de magnesio | 6,33 mg |
| Solución de cubierta: | |
| Methocel E5 premiun | 7,05 mg |
| Polietilenglicol 6000 | 2,94 mg |
| Polivinilpirrolidona | 0,80 mg |
| Dióxido de titanio | 3,16 mg |
| Talco | 1,05 mg |

Acción terapéutica
Antineoplásico**Indicaciones:**

Indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, resistente a la quimioterapia con paclitaxel o antraciclina.

Horacio Rotta
ApodadoNatalia Alonso
Directora Técnica

**Acción Farmacológica:**

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, si no que se convierte de manera secuencial en el principio citotóxico fluoruracilo (5-FU) .

La formación Del 5-FU tiene lugar en el propio tumor por la acción de la timidín-fosforilasa (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 dá lugar a concentraciones intratumorales de 5-FU significativamente 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-5fluorocitidina (5'-DFCR) y la 5'-desoxi-fluorouridina (5'-DFUR) eran similares después de uno y 14 días. Las concentraciones de 5 FU habian 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 debajo de 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'-DCFR, la cuál se transforma después en 5'-DFUR por efecto de la citidín-desaminasa, 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 antiogénico 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 terapeutica recomendada, los valores plasmáticos medios de ABC han sido de 7,40 mg.h/ml para la capecitabina 5,21mg.h/ml para la 5'-DFCR, 21,7mg.h/ml para la 5'-DFUR y 1,63 mg.h/ml para el 5-FU. El ABC Del 5-FU es aproximadamente 10 veces más bajo que tras una inyección

Horacio Rotta
Aprobado

Natalia Alonso
Directora Técnica



0145

I.V. rápida de 5-FU (dosis de 600mg/m²). Salvo el 5-FU los metabolitos de la capecitabina no poseen capacidad citotóxica demostrada. Las concentraciones plásmaticas máximas de capecitabina , 5'-DFCR y 5'-DFUR, se alcanzan a las 2 horas (t_{max}) de la administración. Después, las concentraciones descienden de manera exponencial, con una semivida de 0,7-1,14 horas. La alfa-fluoro-beta alanina (FBAL), un catabolito Del 5-FU, alcanza la concentración plasmática máxima (t_{max}) 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)

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada de capecitabina es de 2500 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.

Cálculo de la dosis de Capecitabina según la superficie corporal.

| Dosis de 2500 mg/m ² /día | | Número de comprimidos en cada Toma (mañana y noche) | |
|---------------------------------------|--------------------------|--|--------|
| Superficie Corporal (m ²) | Dosis diaria total (mg)* | 150 mg | 500 mg |
| < 1,24 | 3.000 | — | 3 |
| 1,25-1,36 | 3300 | 1 | 3 |
| 1,37-1,51 | 3600 | 2 | 3 |
| 1,52-1,64 | 4000 | — | 4 |
| 1,65-1,76 | 4300 | 1 | 4 |
| 1,77-1,91 | 4600 | 2 | 4 |
| 1,92-2,04 | 5000 | — | 5 |
| 2,05-2,17 | 5300 | 1 | 5 |
| >2,18 | 5600 | 2 | 5 |

Horacio Kotta
Apoderado

Natalia Alonso
Directora Técnica



0145

- La dosis diaria total comprende 2 tomas iguales (mañana y noche)

Ajuste posológico 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 luego en ningún momento. A continuación se indican las modificaciones posológicas recomendadas en caso de toxicidad:

Grado 1: Mantener la dosis.

Grado 2:

1° Aparición: El tratamiento se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 100% de la dosis recomendada.

2° Aparición: El tratamiento se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 75% de la dosis recomendada.

3° Aparición: El tratamiento se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 50% de la dosis recomendada.

4° Aparición: Se suspenderá de forma permanente el tratamiento.

Grado 3:

- 1° Aparición: El tratamiento se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 75% de la dosis recomendada.

- 2° Aparición: El tratamiento se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 50% de la dosis recomendada.

- 3° Aparición: Se suspenderá de forma permanente el tratamiento.

Grado 4:

Se suspenderá de forma permanente el tratamiento. Si se considerara que es beneficioso para el paciente proseguir el tratamiento, éste se interrumpirá hasta que la toxicidad remita al grado 0-1, para reanudarse después en el ciclo terapéutico siguiente con el 50% de la dosis recomendada.

Ajuste posológico 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.

Horacio A. Ronda
Apodectado

Natalia Alonso
Directora Técnica



0145

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 han 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.

Contraindicaciones

Capecitabina está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves o inesperadas a las fluoropirimidinas o alérgicos al fluorouracilo (metabolito de la capecitabina).

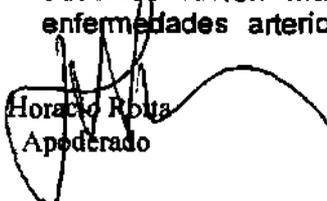
Precauciones

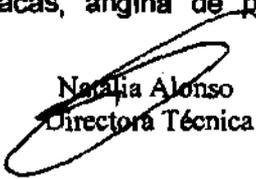
Los efectos tóxicos limitantes de la dosis son: diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y eritrodisestesia palmo-plantar (también llamada síndrome palmo-plantar o de mano-ple). La mayor parte de los efectos adversos son reversibles y no requieren discontinuar en forma permanente la terapia, aunque puede ser necesario la reducción de la dosis.

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 malabsorción y diarrea de grado 3-4, 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 ó 4, deberá interrumpirse la administración de Capecitabina hasta que la diarrea desaparezca o disminuya su intensidad al grado 1. Después de diarrea de grado 3 o 4 debe disminuirse la dosis de Capecitabina o discontinuar el tratamiento. 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.

Cardiovasculares: La cardiotoxicidad fue asociada a la terapia con fluoropirimidina, incluyendo infarto de miocardio, angina, arritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambio en el electrocardiograma. Estos efectos adversos fueron más comunes en pacientes con historia previa de enfermedades arterio coronarias. Arritmias cardíacas, angina de pecho,


Horacio Róta
Apoderado


Natalia Alonso
Directora Técnica



0145

infarto de miocardio y cardiomiopatías fueron reportados en paciente que recibían capecitabina.

Se debe tener especial precaución en paciente con historia significativa de enfermedades cardíacas, arritmias y angina de pecho.

Hipo ó Hipercalcemia: hipo ó hipercalcemia fueron reportados durante el tratamiento con capecitabina. Debe tenerse mucha precaución en pacientes con preexistencia de hipo ó hipercalcemia.

Enfermedades del sistema nervioso central y periférico: Debe tenerse excesiva precaución en pacientes con enfermedades del sistema nervioso central y periférico, por ejemplo metástasis cerebral ó neuropatías.

Diabetes mellitus ó disturbio electrolítico: Debe tenerse precaución en pacientes con diabetes mellitus ó disturbio electrolítico, los cuales pueden agravarse durante el tratamiento con capecitabina.

Enfermedades hepáticas: Por ausencia de datos en el uso de capecitabina en pacientes con enfermedades hepáticas, se recomienda monitorear cuidadosamente a los pacientes con benigna ó moderada disfunciones hepáticas, e indistinto en pacientes con presencia de metástasis hepática.

Cuando se administra capecitabina debe interrumpirse el tratamiento si hay aumento de la bilirrubina y de las aminotransferasas hepáticas. El tratamiento puede reanudarse cuando las mismas vuelven a su valores normales

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 embriofetal 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 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

Horacio Berta
Apoderado

Natalia Alonso
Directora Técnica



0145

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en dos estudios fase III publicados, realizados en 596 pacientes con cáncer colonrectal fueron los siguientes: desórdenes gastrointestinales especialmente diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis, síndrome palmo plantar.

Las reacciones adversas consideradas remota, posible o probablemente relacionadas con Capecitabina han sido las siguientes:

Gastrointestinales: Las reacciones adversas a Capecitabina 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 sido relativamente infrecuentes.

Posibles: constipación, dispepsia, flatulencias.

Remotas: eventos relacionados con inflamación/ulceración de mucosas y membranas, esofagitis, gastritis, duodenitis, colitis, y hemorragia gastrointestinal.

Cutáneas: En casi la mitad de los pacientes se ha observado el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, caracterizado por acorchamiento, disestesias o parestesias, hormigueo, tumefacción indolora o dolorosa o eritema, descamación, vesiculación o dolor intenso. Las reacciones graves han sido relativamente infrecuentes. Dermatitis es una reacción adversa habitual, pero rara vez grave. Alopecia se produce pocas veces, y nunca ha sido de gravedad.

Raras: Reacciones de fotosensibilidad, uñas quebradizas, uñas descoloridas, uñas fisuradas.

Generales: Fatiga se ha descrito con frecuencia, 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. La mayoría de los efectos de parestesia ocurrieron concomitantemente en presencia del síndrome palmo plantar.

Raros: Encefalopatías, confusión, disartria, coordinación anormal.

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.

Poco comunes: angina de pecho, infarto de miocardio.

Raros: falla cardíaca, cardiomiopatías, muerte súbita, taquicardia, arritmias, extrasístole ventricular.

Hepatobiliar:

Raros: función hepática anormal.

Muy raros: insuficiencia hepática colestasis hepática.

Horacio Costa
Apoderado

Natalia Alfonso
Directora Técnica



0145

Hematológicos: La neutrocitopenia ha sido una reacción infrecuente y en ningún caso grave. Anemia, leucocitopenia, descenso de hemoglobina, se han descrito sólo en raras ocasiones y nunca han sido graves.

Determinaciones bioquímicas: muy común, aumento de bilirrubina.
Común: fosfatasa alcalina, hiperglucemia.

Otros efectos secundarios: Anorexia y deshidratación se han observado con frecuencia, pero sólo en raras ocasiones han sido graves. Otros como disnea conjuntivitis, disminución del apetito, descenso de peso, artralgia, depresión, irritación de los ojos.

Interacciones

Uso concomitante.- 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.

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo comprimidos de 150 mg y 500 mg de capecitabina de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos y 250, 500 y 1000 los tres últimos para uso hospitalario exclusivo

Horacio Potta
Apoderado

Natalia Alonso
Directora Técnica



0145

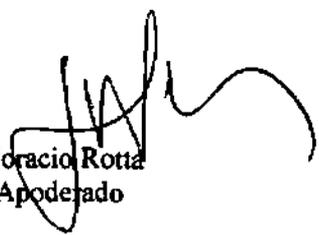
CONSERVACION: En su envase original a temperatura y humedad ambiente entre 15 y 30° C

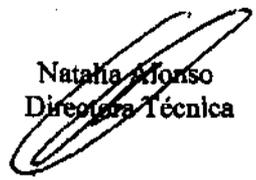
MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

**Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)
Certificado N° xxxxx
LABORATORIO KEMEX SA-Nazarre 3446 (C1417DXH) Capital Federal
Dirección Técnica: Dra. Natalia Alonso, Farmacéutica**

"Fecha de revisión última : 04/2012"


Horacio Rotta
Apoderado


Natalia Alonso
Directora Técnica



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010348-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0145 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO KEMEX 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 KEMEX

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ERNESTO DE LAS CARRERAS Nº 2469/71, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES. NAZARRE Nº 3446, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA KEMEX.

Clasificación ATC: L01BC06.



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

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO RESISTENTE A LA
QUIMIOTERAPIA CON PACLITAXEL O ANTRACICLINAS.

Concentración/es: 150 mg DE CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 150 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.90 mg, CROSCARMELOSA 3.80 mg,
TALCO 0.70 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.11 mg, POLIVINILPIRROLIDONA 0.54
mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10.40 mg, POLIETILENGLICOL 6000 1.95
mg, LACTOSA ANHIDRA 9.50 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 102 19.10
mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

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

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Temperatura desde 15°C hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA KEMEX.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO RESISTENTE A LA QUIMIOTERAPIA CON PACLITAXEL O 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 6.33 mg, CROSCARMELOSA 12.66 mg, TALCO 1.05 mg, DIOXIDO DE TITANIO 3.16 mg, POLIVINILPIRROLIDONA 0.80 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 26.05 mg, POLIETILENGLICOL 6000 2.94 mg, LACTOSA ANHIDRA 31.66 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA pH 102 63.65 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

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

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



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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: Temperatura desde 15°C hasta 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO KEMEX S.A. el Certificado N° **56974** en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **08 ENE 2013** de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **0145**

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