



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-96641369-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-96641369-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CATEPEN / CAPECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CAPECITABINA 500 mg; aprobada por Certificado N° 50.578.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CATEPEN / CAPECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CAPECITABINA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-120517654-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.578, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-96641369-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2022.01.04 11:35:17 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.01.04 11:35:20 -03:00

**CATEPEN®**  
**Capecitabina 500 mg**  
**Comprimidos recubiertos**  
**INDUSTRIA ARGENTINA**  
**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**Cada comprimido recubierto de Catepen® 500 mg contiene:**

CAPECITABINA	500.00 mg
Celulosa Microcristalina PH 101	156.25 mg
Povidona K30	22.50 mg
Croscarmelosa Sódica	45.00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	7.50 mg
Estearato de Magnesio	7.50 mg
Talco	11.25 mg
Opadry blanco HPII 85F28751	22.40 mg
Yellow FD&C 6 L.A.	100.0 µg

**Acción terapéutica:** Antineoplásico

**Clasificación ATC:** L01BC06

**Indicaciones**

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastático, resistente a la quimioterapia con Paclitaxel y Antraciclinas.

Tratamiento adyuvante tras cirugía, como agente único, en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).

Tratamiento de pacientes con cáncer colorectal metastásico.

Tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya Platino

**Propiedades**

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 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 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 a 3514 mg/m<sup>2</sup>/día. Los valores de la Capecitabina, la 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y la 5'-deoxi-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 pero no lo hicieron posteriormente (22 días). En dosis terapéuticas, la farmacocinética de la Capecitabina y sus metabolitos era proporcional a la dosis, excepto para el 5-FU.

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

**Distribución:** La unión de la Capecitabina y sus metabolitos a proteínas plasmáticas no es menor de 60% y no es concentración dependiente. La Capecitabina está unida principalmente a la albúmina humana (aproximadamente en un 35%).

**Metabolismo:** La Capecitabina es extensamente metabolizada enzimáticamente a 5-FU. La enzima dihidropirimidin-dehidrogenasa hidrogena a 5-FU, el producto del metabolismo de la Capecitabina, a la mucho menos tóxica 5-fluoro-5,6-dihidro-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>). La dihidropirimidinasa rompe la pirimidina produciendo Ácido 5-fluoro-ureido-propiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa rompe al FUPA a α-fluoro-β-

alanina (FBAL) el cual se elimina por orina.

**Eliminación:** La Capecitabina y sus metabolitos se eliminan fundamentalmente por vía urinaria, donde predomina el metabolito FBAL.

### **Posología y modo de administración**

Dosis recomendada es de 2500 mg/m<sup>2</sup>/día durante 2 semanas, seguida de una semana de descanso. La dosis diaria total de Catepen® 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 Catepen® 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 el tratamiento sintomático, modificando la dosis. Una vez reducida la dosis, no deberá incrementarse jamás.

En caso de toxicidad (según los criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute of Canada):

- Grado 1:

Mantener la dosis.

- Grado 2:

1ra 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.

2da 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.

3ra 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.

4ta aparición: se suspenderá de forma permanente el tratamiento.

- Grado 3:

1ra 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.

2da 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.

3ra aparición: se suspenderá de forma permanente el tratamiento.

- Grado 4:

Interrumpir definitivamente 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; el ciclo siguiente de tratamiento se reanudará con el 50% de la dosis recomendada.

### **Poblaciones especiales:**

**Insuficiencia hepática:** En estos pacientes no es necesario ajustar la dosis.

**Insuficiencia renal:** En pacientes con daño renal moderado (clearance de creatinina 30-50 ml/min) se recomienda una reducción al 75% de la dosis inicial (de 2500 mg/m<sup>2</sup>/día a 1900 mg/m<sup>2</sup>/día). En pacientes con daño renal leve (clearance de creatinina 51-80 ml/min) se recomienda no ajustar la dosis inicial; es aconsejable el monitoreo y eventual interrupción del tratamiento en el caso en que el paciente desarrolle eventos adversos grado 2, 3 ó 4, así como también el posterior ajuste de dosis.

**Niños:** No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Capecitabina en niños.

**Ancianos:** No se precisa ajuste posológico. En pacientes mayores de 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**

\* Catepen® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Capecitabina o a cualquiera de sus componentes.

\* Catepen® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a 5-Fluorouracilo.

\* Catepen® está contraindicado en pacientes con deficiencia conocida de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).

\* Catepen® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min [Cockcroft and Gault]).

\* Embarazo: no se han llevado a cabo estudios sobre Capecitabina en mujeres embarazadas, pero cabe suponer que provocaría daño fetal si se administrara durante el embarazo.

Se debe aconsejar a las mujeres fértiles evitar el embarazo durante el tratamiento con Catepen®.

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.

La Capecitabina a dosis de 198 mg/kg/día durante la organogénesis causa malformaciones teratogénicas y muerte embrionaria en ratones.

\* Lactancia: 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 Catepen®.

### **Precauciones**

Los pacientes que reciben terapia con este medicamento deben ser monitoreados por un médico experimentado en el uso de agentes quimioterápicos.

La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no es necesaria la discontinuación, aunque puede ser necesaria una reducción de la dosis.

*Síndrome en pies y manos:* caracterizado por disestesia/parestesia, temblores, palidez, eritema, descamación y dolor severo. Los pacientes que experimenten grado 2 ó mayor de este síndrome, deben interrumpir inmediatamente la administración de Capecitabina.

*Cardíaco:* hubo toxicidad asociada a terapia pirimidina fluoradas, observándose infarto de miocardio, angina, disrritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estos efectos adversos son más comunes en pacientes con historia de enfermedad arteriocoronaria.

*Deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa:* En raras ocasiones, toxicidad inesperada, grave (por ejemplo, estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada con 5-fluorouracilo se ha atribuido a una deficiencia de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Por lo tanto, no se puede excluir un vínculo entre la disminución de los niveles de DPD y el aumento de efectos tóxicos y potencialmente mortales de 5-fluorouracilo.

*Insuficiencia hepática:* pacientes con disfunción hepática leve a moderada debida a metástasis hepática deben ser cuidadosamente monitoreados cuando se les administra este medicamento.

*Diarrea:* Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con diarrea grave y, si llegaran a deshidratarse, administrarles fluidos y electrolitos. La NCIC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4-6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas; diarrea de grado 3, como un aumento de 7-9 deposiciones/día o incontinencia y mala absorción, y diarrea de grado 4, como un aumento de 10 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 Catepen® hasta que la diarrea desaparezca o disminuya su intensidad al grado 1.

Después de la diarrea de grado 3 ó 4 debe disminuirse la dosis de Catepen®. Se recomienda tratamiento estándar con antidiarreicos (por ejemplo: loperamida)

*Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad:* No se han realizado estudios a largo plazo a fin de evaluar el potencial carcinogénico de la Capecitabina.

La Capecitabina no fue mutagénica in vitro en bacterias o células mamarias. La Capecitabina fue dastogénica in vitro en linfocitos sanguíneos humanos pero no in vivo en médula ósea de ratón.

La Capecitabina demostró disminuir la fertilidad.

### **Reacciones adversas**

Las reacciones adversas observadas en menos del 5% de los pacientes, probablemente relacionados con Capecitabina, han sido principalmente de tipo gastrointestinales, reversibles y no acumulativas: obstrucción intestinal, sangrado rectal, esofagitis, hemorragia gastrointestinal.

Las reacciones adversas reportadas en más del 5% de los pacientes y relacionadas posible o probablemente con Capecitabina se describen a continuación:

**Gastrointestinales:** Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, constipación, dispepsia.

**Cutáneas y subcutáneas:** Dermatitis, Síndrome de pies y manos, desórdenes de las uñas.

**Generales:** Fatiga, dolor en las extremidades.

**Neurológicas:** Cefalea, parestesia, cansancio, insomnio.

**Metabolismo:** Anorexia, deshidratación.

**Vista:** Irritación en los ojos

**Musculoesqueléticas:** Mialgia.

**Cardíacas:** Edema.

**Hematológicos:** Neutrocitopenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia.

**Trastornos del sistema inmune:** Frecuencia > ó = 1/10.000 a < 1 / 1.000: Angioedema

### **Interacciones medicamentosas**

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 usan estrechamente a las proteínas. Interacción con el Citocromo P450: en los estudios in Vitro no se apreciaron efectos de la Capecitabina sobre este sistema enzimático microsomal hepático.

**Antiácidos:** cuando se administra Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio se observa un leve aumento de la concentración en plasma de Capecitabina y uno de los metabolitos (5'-DFCR).

**Leucovorina:** esta droga aumenta la concentración de 5-FU y por ende su toxicidad. Se han reportado muertes por enterocolitis severa, diarrea y deshidratación en pacientes que recibían semanalmente Leucovorina y Fluorouracilo.

### **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. Preguntar a su médico todas las dudas que tenga. Si padece algún signo o síntoma no esperado, debe recurrir a su médico.

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 o farmacéutico.

- Catepen® 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-fluorouracilo. En algunos pacientes, esta sustancia mata las células cancerosas y disminuye el tamaño del tumor.

Los efectos secundarios más comunes de Catepen® son: diarrea, náuseas, 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 horas.
- Náuseas: si usted pierde el apetito, o reduce la cantidad de comida por día.
- Estomatitis: si usted tiene dolor, enrojecimiento, o aftas en la boca.
- Síndrome de pie y mano: si usted tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón de pie y/o mano.
- Fiebre o infección: si usted presenta temperatura elevada (mayor de 38°C) o cualquier otro indicio de infección.

### ***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).
- Si usted esta tomando la vitamina Ácido Fólico, por favor infórmelo a su médico.
- La duración del tratamiento con Catepen® se basa en ciclos. Su médico determinará cuántos ciclos necesitará.
- Se recomienda tomar Catepen® 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 Catepen®, no tomarla junto con la siguiente; sólo continuar con el esquema de dosis regular e informar a 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 superior a 2000 mg/kg) y en seres humanos tratados con la dosis máxima tolerada (3514 mg/m<sup>2</sup>/día), las manifestaciones previsibles de una sobredosificación consistían en náuseas, vómitos, diarrea, irritación y hemorragias 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) 4962-6666/2247**

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

### **Presentación**

Envases conteniendo 120 comprimidos de Catepen® 500 mg.

### **Conservación y almacenamiento**

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

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.  
Mantener fuera del alcance de los niños.***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 50.578

Directora técnica: Lorena Durante – Farmacéutica.

Laboratorios Aspen S.A.

Dirección: Remedios 3439/43, Buenos Aires.

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda - Prov. de Buenos Aires

Virgilio 844/856-C.A.B.A.

  
LORENA N. DURANTE  
Farmacéutica M. N. 13.291  
Directora Técnica

  
Miriam Patricia Juárez  
Apoderada



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-2021-96641369 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.12.13 09:47:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.12.13 09:47:38 -03:00