



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-008807-09-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3147, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por IRAOLA Y CIA. 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 IRAOLA

Nombre/s genérico/s CAPECITABINA

Lugar/es de elaboración: Mezcla de ingredientes, granulación compresión y emblistado: Eczane Pharma S/A Laprida 43 Avellaneda –Pcia de Buenos Aires-

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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA IRAOLA.

Clasificación ATC: L01BC06 .

Indicación/es autorizada/s : Tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III. Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino. Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, en combinación con docetaxel. Tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclina.

Concentración/es: 500 MG de CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 500 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 MG, TALCO 4.7 MG, DIOXIDO DE TITANIO 9 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 24.2 MG, CROSCARMELOSA SODICA 31 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 41 MG,

↗
H



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

AGUA PURIFICADA 233.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 80 MG,
POLIETILENGLICOL 6000 2.4 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC

Presentación: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, comprimidos recubiertos para la venta al público y 240, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para la venta hospitalaria.

Contenido por unidad de venta: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, comprimidos recubiertos para la venta al público y 240, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para la venta hospitalaria.

Período de vida Útil: 24 meses


Forma de conservación: Debe ser conservado a menos de 30° C, en lugar seco.

Proteger de la luz.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a IRAOLA Y CIA. S.A. el Certificado N° 55615 en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 18 JUN 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: 3147


CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° **3147**

BUENOS AIRES, **18 JUN 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008807-09-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IRAOLA Y CIA. 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. 3° del Decreto 150/92

T.O. Decreto 177/93.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 3147

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

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 Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines, 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.

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.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 3147

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;

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 IRAOLA 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 IRAOLA Y CIA. S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

3147

ARTICULO 2° - 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 3° - 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 4° - 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 5°- 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 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N°

3 1 4 7

ARTICULO 7° - 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. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-008807-09-6

DISPOSICIÓN N°:

3 1 4 7

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3147

Nombre comercial: CAPECITABINA IRAOLA

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Mezcla de ingredientes, granulación compresión y

emblistado: Eczane Pharma SA Laprida 43 Avellaneda –Pcia de Buenos Aires-

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA IRAOLA.

Clasificación ATC: L01BC06

Indicación/es autorizada/s : Tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III. Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino. Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica, en combinación con docetaxel. Tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o para aquellos pacientes en los que no esté indicada 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 4.5 MG, TALCO 4.7 MG, DIOXIDO DE TITANIO 9 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 24.2 MG, CROSCARMELOSA SODICA 31 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 41 MG, AGUA PURIFICADA 233.4 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 80 MG, POLIETILENGLICOL 6000 2.4 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Presentación: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, comprimidos recubiertos para la venta al público y 240, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para la venta hospitalaria.

Contenido por unidad de venta: 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, comprimidos recubiertos para la venta al público y 240, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para la venta hospitalaria.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Debe ser conservado a menos de 30° C, en lugar seco.

Proteger de la luz.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

3 1 4 7

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*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

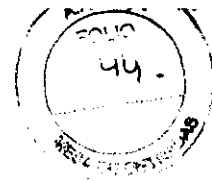
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

3 1 4 7


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3147



Proyecto de Prospecto

**CAPECITABINA IRAOLA
CAPECITABINA 500 mg**

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Industria Argentina
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

CAPECITABINA IRAOLA 500 mg Comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500.0 mg
Lactosa monohidrato	80.0 mg
Celulosa microcristalina	41.0 mg
Croscaramelosa sódica	31.0 mg
Estearato de magnesio	4.5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	24.2 mg
Talco	4.7 mg
Dióxido de titanio	9.0 mg
Polietilenglicol 6000	2.4 mg
Agua purificada	233.4 mg

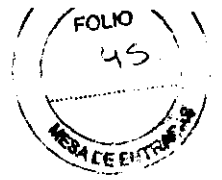
Acción terapéutica:

Citostático

Propiedades farmacológicas:

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina con actividad antineoplásica. Es una prodroga sistémica de 5'-deoxi-5 fluorouridina (5'-DFUR) administrada oralmente que se convierte en 5-fluorouracilo. El nombre químico de capecitabina es 5'-deoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxil)carbonil]citidina y su peso molecular es de 359.35. Capecitabina es un polvo cristalino blanco o casi blanco con una solubilidad en agua de 26mg/ml a 20 C.

3947



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 timidínfosforilasa (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.

Propiedades farmacocinéticas:

La farmacocinética de la capecitabina se ha evaluado en el intervalo posológico de 502-3.514mg/m² /día. Los valores de la capecitabina, la 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y la 5'-desoxi-fluorouridina (5'-DFUR) eran similares después de 1 y 14 días. Las concentraciones de 5-FU habían aumentado en un 30% después de 14 días 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: 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'-DFCR, la cual se transforma después en 5'-DFUR por efecto de la citidíndesaminasa, 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 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. Con la dosis terapéutica recomendada, los valores plasmáticos medios de ABC han sido de 7,4mg/h/ml, para la capecitabina, 5,21mg/h/ml para la 5'-DFCR, 21,7mg/h/ml para la 5'-

3147



DFUR y 1,63mg/h/ por ml para el 5-FU. El ABC del 5-FU es aproximadamente 10 veces más bajo que tras una inyección IV rápida de 5-FU (dosis de 600mg/m²). Salvo el 5-FU, los metabolitos de la capecitabina no poseen capacidad citotóxica demostrada. Las concentraciones plasmáticas máximas de capecitabina, 5'-DFCR y 5'-DFUR se alcanzan a las 2 horas (tmáx) de la administración. Después las concentraciones descienden de manera exponencial, con una semivida de 0,7-1,14 hora. La alfa-fluoro-beta-alanina (FBAL), un catabolito del 5-FU, alcanza la concentración plasmática máxima (tmáx.) a las 3 horas de administrado el fármaco, y tiene una semivida de 3-4 horas.

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).

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante después de la cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III.

Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

Tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después de fracaso de la quimioterapia citotóxica, en combinación con docetaxel.

Tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después de fracaso de la quimioterapia con taxanos y con un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

Posología y forma de administración:

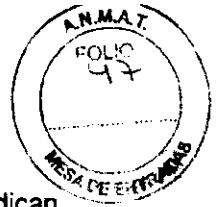
Dosis recomendada de Capecitabina es de 2.500 mg/m²/día durante 2 semanas, seguida de una semana de descanso. La dosis diaria total de Capecitabina por vía oral debe fraccionarse en dos tomas (mañana y noche), que se ingerirán dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. Los comprimidos de Capecitabina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

Ajustes posológicos durante el tratamiento: La toxicidad de la capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático, modificación de la dosis de Capecitabina (interrupción de la medicación o reducción posológica) o ambas cosas. Una vez reducida

A handwritten signature or set of initials in the bottom left corner of the page.

A handwritten signature or set of initials in the bottom right corner of the page.

3147



la dosis, no deberá incrementarse después en ningún momento. A continuación se indican las modificaciones posológicas recomendadas en caso de toxicidad (según los criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute): grado 1: mantener la dosis. Grado 2: 1 a 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 a 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 a 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 a aparición: se suspenderá de forma permanente el tratamiento. Grado 3: 1 a 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 a 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 a 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.

Ajustes posológicos en poblaciones especiales.

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

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

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

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

Reacciones colaterales y secundarias



Los efectos secundarios más comunes de Capecitabina son: diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, dolor abdominal, constipación, pérdida del apetito o disminución del 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.

Las reacciones adversas consideradas remota, probablemente relacionadas con Capecitabina han sido las siguientes: las reacciones adversas más frecuentes son de tipo gastrointestinal, y han sido reversibles y no acumulativas: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y estomatitis. Las reacciones graves (grado 3-4) han resultado relativamente infrecuentes. En casi la mitad de los pacientes se ha observado el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, caracterizado por disestesias o parestesias, hormigueo, tumefacción indolora o dolorosa o eritema, descamación, vesiculación o dolor intenso. Las reacciones graves han sido relativamente infrecuentes. La dermatitis es una reacción adversa habitual, pero rara vez grave. Alopecia se produce pocas veces, y nunca ha sido de gravedad.

Generales: se ha descrito con frecuencia la fatiga, pero rara vez ha sido grave. Otras reacciones adversas han consistido en mucositis, fiebre, astenia y letargia, pero rara vez han sido de gravedad. Neurológicas: cefalea, parestesias, alteraciones del gusto, mareos e insomnio han sido efectos secundarios frecuentes, pero sólo en raras ocasiones de gravedad. Cardiovasculares: edema de las extremidades inferiores ha sido una reacción infrecuente y nunca grave. No se han observado otros efectos secundarios de tipo cardiovascular con una incidencia significativa. Hematológicos: la neutrocitopenia ha sido una reacción infrecuente y en ningún caso grave. Anemia y leucocitopenia se han descrito sólo en raras ocasiones y nunca han sido graves. Otros efectos secundarios: anorexia y deshidratación se han observado con frecuencia, pero sólo en raras ocasiones han sido graves.

Precauciones y advertencias

Los pacientes tratados con Capecitabina deben mantenerse bajo estricta vigilancia para detectar cualquier posible efecto secundario.

La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no requieren la suspensión indefinida del medicamento, aunque sí puede ser necesario interrumpir el tratamiento en forma pasajera o reducir la dosis.



Los efectos tóxicos limitantes de la dosis son: diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y eritrodisestesia palmo-plantar (también llamada síndrome palmo-plantar o de mano-pie). Diarrea se ha presentado en casi la mitad de los pacientes tratados con Capecitabina. Se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes con diarrea grave y, si llegaran a deshidratarse, administrarles fluidos y 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 o 4, deberá interrumpirse la administración de Capecitabina hasta que la diarrea desaparezca o disminuya su intensidad al grado 1. Después de la diarrea de grado 3 o 4 debe disminuirse la dosis de Capecitabina. Se ha descrito 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 o 2. La mayoría de los efectos adversos son reversibles y no requieren la suspensión indefinida del tratamiento, aunque sí puede ser necesario retirar momentáneamente el preparado o reducir la dosis.

Interacciones:

Uso simultáneo: Capecitabina se ha administrado junto con diversos antihistamínicos, AINE, morfina, paracetamol, ácido acetilsalicílico, antieméticos y antagonistas H2 sin que se registraran efectos secundarios clínicamente significativos. Unión a las proteínas: la unión de la capecitabina a las proteínas plasmáticas es baja (54%). No son de esperar interacciones por desplazamiento con fármacos que se unan estrechamente a las proteínas. Interacción con el citocromo P450: en los estudios in vitro no se apreciaron efectos de la capecitabina sobre el sistema enzimático P450 de los microsomas hepáticos humanos.

Agentes cumarínicos: Se han descrito hemorragias o alteraciones de las variables de la coagulación en pacientes tratados simultáneamente con Capecitabina y anticoagulantes cumarínicos como la warfarina y el fenprocumón.

Contraindicaciones :



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

Embarazo y lactancia:

No existen estudios sobre Capecitabina en mujeres embarazadas, pero cabe suponer que provocaría daño fetal si se administrara durante el embarazo. En los estudios de toxicidad en la reproducción animal, la capecitabina fue embrioletal y teratógena. Estos resultados constituyen efectos previsibles de los derivados de las fluoropirimidinas. Así, pues, la capecitabina debe considerarse como una sustancia potencialmente teratógena para el ser humano y, por consiguiente, Capecitabina no debe administrarse durante el embarazo. Ello no obstante, si una paciente utilizara este medicamento durante el embarazo o si quedara embarazada mientras se halla en tratamiento, se le informará sobre el peligro para el feto. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que eviten el embarazo mientras 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

Información para los pacientes: Esta información no cubre todas las posibles precauciones o efectos adversos asociados con Capecitabina, ni detalla exhaustivamente todos los beneficios y riesgos. Debe consultar siempre a su médico para obtener información detallada sobre su condición médica y su tratamiento en particular. Recuerde que cada situación clínica y psicológica es diferente en cada paciente y, por ende, su atención deberá particularizarse. Asegúrese de preguntar a su médico todas las dudas que tenga, sin subestimar ninguna pregunta. Asimismo, si padece algún signo o síntoma no esperado, debe recurrir a su médico. La comunicación con el profesional debe ser abierta, fluida y periódica. Algunos medicamentos muchas veces se prescriben para usos distintos de los listados en este prospecto. Si usted tiene dudas, o desea más información sobre Capecitabina, consulte a su médico.

- Capecitabina es un medicamento oral para el tratamiento de cáncer de mama avanzado resistente al tratamiento con Paclitaxel y a un régimen quimioterápico que contenga una antraciclina.

3147



- Capecitabina se convierte en el organismo en la sustancia 5-fluoroacilo. En algunos pacientes, esta sustancia mata las células cancerosas y disminuye el tamaño del tumor.

Algunos pacientes no deberán iniciar terapia con este medicamento sin consultar previamente a su médico para determinar si Capecitabina es adecuado para usted.:

Pacientes alérgicos al 5-fluoroacilo.

Mujeres embarazadas.

Mujeres que estén amamantando.

Los efectos secundarios más comunes de Capecitabina son: diarrea, náusea, vómitos, estomatitis (aftas en la boca y en la garganta), dolor abdominal, constipación, pérdida de apetito o disminución de apetito, y deshidratación (excesiva pérdida de agua del cuerpo). Síndrome de pie y mano (palmas de las manos o plantas de los pies, se adormecen, duelen, se enrojecen), rash, piel seca y escamosa. Cansancio, debilidad, mareos, dolor de cabeza y fiebre.

SUSPENDA el medicamento inmediatamente y contacte a su médico si le ocurre cualquiera de estos síntomas:

- * Diarrea: si usted tiene más de 4 movimientos de intestino por día o experimenta diarrea por la noche.
- * Vómitos: si usted vomita más de una vez en un período de 24 hs.
- * Náusea: si usted pierde el apetito, o reduce la cantidad de comida por día.
- * Estomatitis: si usted tiene dolor, enrojecimiento, o aftas en la boca.

- * Síndrome de pie y mano: si usted tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón de pie y/o mano.

- * Fiebre o infección: si usted presenta temperatura elevada (mayor de 38 C), o cualquier otro indicio de infección.

Si se toman a tiempo, la mayoría de estos efectos secundarios generalmente mejoran dentro de los 2 o 3 días. Si así no ocurriese, contáctese nuevamente con su médico. Luego de que los efectos secundarios hayan mejorado, es posible que su médico le aconseje comenzar nuevamente con Capecitabina y en qué dosis. Nunca decida por si



mismo sobre la duración del tratamiento, ni la cantidad de dosis a tomar. Nunca comparta Capecitabina con nadie.

Su médico le prescribirá una dosis y un régimen de tratamiento adecuado para usted. Su médico puede llegar a prescribirle una combinación de comprimidos de 150mg y de 500 mg para cada dosis. Si se prescribe una combinación de comprimidos, es muy importante que usted identifique los comprimidos correctamente. Tomar el comprimido que no corresponda puede resultar en una sobredosis (exceso de medicación) o una subdosis (poca medicación).

Consejos útiles:

- Tome los comprimidos en la combinación prescrita por su médico a la mañana y a la tarde, preferentemente luego del final de una comida. (desayuno y cena)
- Los comprimidos de Capecitabina deben ingerirse con agua.
- Es importante que usted tome toda la medicación como fue prescrita por su médico.
- Si usted está tomando la vitamina ácido fólico, por favor infórmelo a su médico.

La duración del tratamiento con Capecitabina se basa en ciclos. Su médico determinará cuántos ciclos necesitará.

* Se recomienda tomar Capecitabina durante 14 días seguidos por un período de descanso de 7 días (sin droga) como un ciclo de 21 días.

* Si usted olvida una dosis de Capecitabina, no tome la dosis que olvidó ni duplique la dosis siguiente. Continúe con su régimen normal y consulte con su médico.

Sobredosis :

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 26.679mg/m²) y en seres humanos tratados con la dosis máxima tolerada (3.514mg/m² /día), las manifestaciones previsibles de una sobredosificación consistirían en náuseas, vómitos, diarrea, irritación y hemorragia gastrointestinales y mielodepresión. El tratamiento de la sobredosificación debe basarse en rehidratación y el uso de diuréticos o, en determinados casos, diálisis.

En caso de sobredosis accidental o si usted sospecha que se ha tomado una dosis mayor de la prescrita, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

3 1 4 7



En caso de sobredosis accidental, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

*** Centro de Referencia Toxicológica Centro de Intoxicaciones:**

Marque (011) si reside en el interior del país: 4962-2247 ó 4962-6666

*** Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez:**

Marque (011) si reside en el interior del país: 4801-5555

Condiciones de conservación: Debe ser conservado a menos de 30 °C, en lugar seco. Proteger de la luz.

Presentaciones:

CAPECITABINA IRAOLA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg se presenta en envases conteniendo 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 120 comprimidos recubiertos para la venta al público y 240, 500 y 1000 comprimidos recubiertos para la venta hospitalaria

Caducidad: Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud .

Certificado N°:

Laboratorio IRAOLA y CIA SA

Laboratorio de Especialidades Medicinales

Viamonte 2146 7° y 10° piso-Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora técnica: Farmacéutica Susana Elizabeth Indaburu

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires

3 4 7



Proyecto de Rótulo

CAPECITABINA IRAOLA

CAPECITABINA 500 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Contenido: 5 comprimidos recubiertos

Fórmula cualicuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500.0 mg
Lactosa monohidrato	80.0 mg
Celulosa Microcristalina	41.0 mg
Croscarmelosa Sódica	31.0 mg
Estearato de Magnesio	4.5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	24.2 mg
Talco	4.7 mg
Dióxido de titanio	9.0 mg
Carbowax 6000	2.4 mg
Agua purificada	233.4 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Vencimiento:

Troquel:

Código de barras:

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

CAPECITABINA IRAOLA Cápsulas debe ser conservado a menos de 30° C, en lugar seco. Proteger de la luz.

3147



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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

IRAOLA Y CIA. S.A.

LABORATORIO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

Viamonte 2146 7° y 10° piso Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: SUSANA E INDABURU, Farmacéutica.

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda Provincia de Buenos Aires

Nota: Igual texto para los envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 45, 60 y 120 comprimidos recubiertos para la venta al público y 240, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos para la venta hospitalaria.