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

DISPOSICIÓN Nº 1772

BUENOS AIRES, 26 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015774-11-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BIOTECHNO PHARMA SRL 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 Nº 1772

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 transcriptos 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.

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 Nº 1772

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 BIOTECHNO PHARMA 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 BIOTECHNO PHARMA SRL, 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.

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 Nº 1772

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. Inscríbase 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 Nº:1-0047-0000-015774-11-2

DISPOSICIÓN Nº: 1772

Dr. OTTO A. ORSINGHER
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 inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1772

Nombre comercial: CAPECITABINA BIOTECHNO PHARMA

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A.: ERNESTO DE LAS CARRERAS Nº 2469/71, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA BIIOTECHNO PHARMA.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: CAPECITABINA ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER COLORECTAL ESTADIO DUKE C (ESTADIO III) LUEGO DE LA RESECCION QUIRURGICA COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO. CAPECITABINA ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN

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

PACIENTES CON CANCER COLORECTAL METASTASICO. CANCER DE MAMA: CAPECITABINA ESTA INDICADO COMBINADO CON DOCETAXEL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO LUEGO DEL FRACASO DE QUIMIOTERAPIA PREVIA CON ANTRACICLINAS. CAPECITABINA ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA TERAPIA CON TAXANOS Y CON UN ESQUEMA QUIMIOTERAPICO QUE HAYA INCLUIDO ANTRACICLINAS O PARA AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE LA DROGA NO ESTE INDICADA.

Concentración/es: 500 mg DE CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10 mg, LACTOSA ANHIDRA 45 mg, CELULOSA 24 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 32 mg, CROSCARAMELOSA 30 mg, (HIPROMELOSA - DIOXIDO DE TITANIO - TALCO -OXIDO DE HIERRO ROJO) 20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CON 120, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 120, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C PROTEGER DE LA HUMEDAD Y DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 1772

Dr. OTTO A. ORSINGHER
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 inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1772

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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-015774-11-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1772, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por BIOTECHNO PHARMA SRL, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CAPECITABINA BIOTECHNO PHARMA

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LABORATORIO VARIFARMA S.A.: ERNESTO DE LAS CARRERAS Nº 2469/71, BECCAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA BIIOTECHNO PHARMA.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: CAPECITABINA ESTA INDICADO COMO

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

MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON CANCER COLORECTAL ESTADIO DUKE C (ESTADIO III) LUEGO DE LA RESECCION QUIRURGICA COMPLETA DEL TUMOR PRIMARIO. CAPECITABINA ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON CANCER COLORECTAL METASTASICO. CANCER DE MAMA: CAPECITABINA ESTA INDICADO COMBINADO CON DOCETAXEL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO LUEGO DEL FRACASO DE QUIMIOTERAPIA PREVIA CON ANTRACICLINAS. CAPECITABINA ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTASICO DESPUES DEL FRACASO DE LA TERAPIA CON TAXANOS Y CON UN ESQUEMA QUIMIOTERAPICO QUE HAYA INCLUIDO ANTRACICLINAS O PARA AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE LA DROGA NO ESTE INDICADA.

Concentración/es: 500 mg DE CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10 mg, LACTOSA ANHIDRA 45 mg, CELULOSA 24 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 32 mg, CROSCARAMELOSA 30 mg, (HIPROMELOSA - DIOXIDO DE TITANIO - TALCO -OXIDO DE HIERRO ROJO) 20 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

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

Presentación: ENVASES CON 120, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 120, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C PROTEGER DE LA HUMEDAD Y DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a BIOTECHNO PHARMA SRL el Certificado Nº 56660, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 MAR 2012 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1772

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

A.N.M.A.T. FOLIO 00003 MESA DE ENTRADA

8. Proyecto de prospecto

CAPECITABINA BIOTECHNO PHARMA
(CAPECITABINA 500 mg)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

Formula:

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene (mg/comp):

Capecitabina	500.000
Dioxido de Silicio coloidal	10.000
Lactosa anhidra	45.000
Hidroxipropilmetilcelulosa E 5	32.000
Croscarmelosa Sódica	30.000
Celulosa PH 112	24.000
Estearato de Magnesio	9.000
Lake AQ (hipromelosa, dioxido de titanio, talco, oxido de hierro rojo)	20,000

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01 B L06

INDICACIONES

Cáncer colorectal

Capecitabina está indicada como monoterapia en el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer colorectal estadío Dukes C (estadío III), luego de la resección quirúrgica completa del tumor primario.

Capecitabina está indicado como monoterapia en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorectal metastásico.

Cáncer de mama

Capecitabina está indicado combinada con docetaxel, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico luego del fracaso de quimioterapia previa con antraciclinas.

Capecitabina está indicado como monoterapia, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un esquema quimioterápico que haya incluido antraciclinas o para aquellos pacientes en los que esta droga no esté indicada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrada por vía oral, es convertida enzimáticamente al principio activo 5-fluorouracilo (5-FU). La carboxil-esterasa hepática hidroliza gran parte del compuesto a 5'-deoxi-5'-fluorocitidina (5'-DFCR) y la citidina deamidasa, una enzima presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo los tumores, convierte posteriormente la 5'-DFCR en 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR). Luego, la enzima timidino fosforilasa, hidroliza la 5'-DFUR a la sustancia activa 5-FU. Numerosos tejidos del organismo contienen timidino fosforilasa y ciertos carcinomas humanos contienen esta enzima en concentraciones mayores que en los tejidos circundantes.

Las células, tanto normales como tumorales, metabolizan el 5-FU a 5-fluoro-2-deoxiuridina monofosfato (FdUMP) y 5-fluorouridina trifosfato (FUTP). Estos metabolitos causan lesión celular mediante dos

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto C. Haure
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
German R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

mecanismos diferentes: 1) FdUMP y el cofactor folato (N5-10-metiltetrahidrofolato) se unen a la enzima timidilato sintetasa (TS) para formar un complejo ternario ligado en forma covalente. Esta unión inhibe la formación del timidilato a partir de 2'-deoxiuridilato. El timidilato es el precursor necesario de la timidina trifosfato, la cual es esencial para la síntesis del ADN, de modo que una deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. 2) Las enzimas nucleares de transcripción pueden incorporar erróneamente FUTP en lugar de uridina trifosfato (UTP) durante la síntesis del ARN. Este error metabólico puede interferir con el proceso de síntesis del ARN y de las proteínas.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos ha sido evaluada en pacientes tratados con dosis de 500 ó 3500 mg/m2/día. En este rango posológico, la farmacocinética de la capecitabina y del metabolito 5'-DFCR fueron proporcionales a la dosis y no variaron en el tiempo. Sin embargo, el aumento en el área bajo la curva de 5'-DFUR y 5-FU fue mayor que el proporcional al aumento de la dosis, y el área bajo la curva de 5-FU resultó 34% superior el día 14 que el día 1. La vida media de eliminación de la capecitabina y del 5-FU fue de aproximadamente 45 minutos. La variabilidad interpaciente en los valores de la concentración máxima y el área bajo la curva de 5-FU fue superior al 85%.

Capecitabina alcanza niveles sanguíneos máximos en aproximadamente 1,5 horas, produciéndose el nivel pico de 5-FU un poco después (a las 2 horas). Los alimentos reducen tanto la frecuencia como el grado de absorción de capecitabina, registrándose una reducción de la concentración máxima y del área bajo la curva del 60% y 35%, respectivamente. Los alimentos redujeron los valores de la concentración máxima y del área bajo la curva de 5-FU en un 43% y 21%, respectivamente. Los alimentos también redujeron en 1,5 horas el tiempo en el cual se alcanzó la concentración máxima.

La unión de Capecitabina y sus metabolitos, a las proteínas plasmáticas, es menor del 60% y no depende de la concentración. Capecitabina se une principalmente a la albúmina humana en aproximadamente un 35%.

Capecitabina es metabolizado extensamente por vía enzimática a 5-FU. El 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidín dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo (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 de la dihidropirimidín dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de la capecitabina.

Esta sustancia y sus metabolitos se excretan básicamente por orina: el 95,5% de la dosis administrada de capecitabina es detectada en la orina. La excreción fecal es mínima (2,6%).

El principal metabolito excretado en la orina es el FBAL (α-fluoro-β-alanina) que representa el 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina.

Gerontes: No se han realizado estudios formales para examinar el efecto de la edad sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos.

Insuficiencia hepática: La capecitabina ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debida a metástasis hepáticas definida por un puntaje 2 combinado que incluye bilirrubina, AST/ALT y fosfatasa alcalina luego de una dosis única de 1255 mg/m2 de capecitabina. Tanto el área bajo la curva como la concentración máxima de capecitabina aumentaron un 60% en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con pacientes con función hepática normal. El área bajo la curva y la concentración máxima de 5-FU no se vieron afectadas.

Capecitabina debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada debida a metástasis hepáticas. Se desconoce el efecto de una insuficiencia hepática severa sobre la acción terapéutica de la capecitabina.

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto J. Maure
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
German R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 00010 MINISTERIO DE SALUD

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Capecitabina es de 1250 mg/m2, administrada por vía oral, dos veces al día (mañana y noche; equivalente a una dosis diaria de 2500 mg/m2) durante 14 días, seguidos de 7 días de descanso sin tratamiento. Los comprimidos recubiertos deben ser ingeridos sin masticar, con abundante agua, dentro de los 30 minutos de finalizada las comidas. En caso de terapia asociada con docetaxel, la dosis recomendada es de 1250 mg/m2 de capecitabina dos veces al día durante 2 semanas, seguida de una semana de descanso, combinada con 1 hora de perfusión intravenosa de 75 mg/m2 de docetaxel cada 3 semanas.

Docetaxel debe indicarse con la premedicación indicada en su instructivo.

En la **Tabla I** se indica la dosis diaria de Capecitabina a ser administrada, según la superficie corporal y el número de comprimidos administrados en cada dosis.

Tabla I			
Dosis de capecitabina según la superficie corporal. Dosis estándar inicial.			
Nivel de dosis 1250 mg/m2 (dos veces al día)		Número de comprimidos administrados por la mañana	Número de comprimidos administrados por la noche
Superficie corporal (m2)	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

Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente respecto a la toxicidad. La toxicidad causada por la capecitabina puede ser manejada mediante tratamiento sintomático o bien mediante interrupción o ajuste de la dosificación. Cuando se ha reducido la dosis, la misma no debe ser incrementada posteriormente (Tabla II).

Tabla II		
Modificaciones posológicas recomendadas para la monoterapia con capecitabina		
Toxicidad Grado NCIC*	Durante un ciclo de terapia	Ajuste de posología para el ciclo siguiente (% de la dosis inicial)
Grado 1		
	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
2° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
3° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
4° aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	
Grado 3		
1° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
2° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
3° aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	
Grado 4		
1° aparición	Suspender definitivamente, o si el médico considera que es mejor para el paciente continuar, interrumpir hasta volver al grado 0-1	50%

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

Las modificaciones de la posología de Capecitabina se basarán en el esquema indicado con anterioridad, salvo especificación contraria. Si el médico considera que un efecto tóxico carece de

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto J. Raure
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
German R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

gravedad o no pone en peligro la vida (por ejemplo: alopecía, alteraciones del gusto, lesiones ungueales), podrá continuar con la misma dosis, sin reducción o interrupción de dicho tratamiento. Si al empezar un ciclo de tratamiento se considera necesario aplazar la administración de docetaxel o Capecitabina, se retrasará el tratamiento con ambos medicamentos y se restablecerá únicamente en caso de que se cumplan las condiciones para administrarlos nuevamente. También se podrá restablecer la administración en caso de tener que suprimir el tratamiento con docetaxel, pero cuando se cumplan las condiciones para reanudar la terapia con Capecitabina en monoterapia.

A continuación se incluyen las modificaciones de dosis recomendadas por toxicidad cuando Capecitabina y docetaxel se emplean en combinación (Tabla III):

Tabla III			
Ajuste posológico del tratamiento con Capecitabina y docetaxel			
Toxicidad Grado N.C.I.C*	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1° Aparición	Durante los 14 días de tratamiento con capecitabina: suspensión de capecitabina hasta el descenso a grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con la misma dosis de capecitabina. Las dosis de capecitabina perdidas durante un ciclo no se recuperan. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible. Si persiste cuando debería iniciarse el siguiente ciclo: demorar el tratamiento hasta que el efecto secundario descienda al grado 0-1, y después proseguir con el 100% de la dosis original	Durante los 14 días de tratamiento con capecitabina: suspensión de capecitabina hasta el descenso a grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 75% de la dosis original de capecitabina. Las dosis de capecitabina perdidas durante un ciclo no se recuperan. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible. Si persiste cuando debería iniciarse el siguiente ciclo: demorar el	Suspensión del tratamiento a menos que el médico responsable considere mejor para el paciente seguir con capecitabina al 50% de la dosis original.
	de capecitabina y docetaxel. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.	En todos los casos, los ciclos siguientes deben continuar con el 75% de la dosis original de capecitabina y 55 mg/m2 de docetaxel. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.	
2° Aparición	Durante los 14 días de tratamiento con capecitabina: suspensión de capecitabina hasta el descenso a grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 75% de la dosis original de capecitabina. Las dosis de capecitabina perdidas durante un ciclo no se recuperan. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible. Si persiste cuando debería iniciarse el siguiente ciclo: demorar el tratamiento hasta que el efecto secundario descienda al grado 0-1. En todos los casos, los ciclos siguientes deben continuar con el 75% de la dosis original de capecitabina y 55 mg/m2 de docetaxel. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.	Durante los 14 días de tratamiento con capecitabina: suspensión de capecitabina hasta el descenso al grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 50% de la dosis original de capecitabina. Las dosis de capecitabina perdidas durante un ciclo no se recuperan. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible. Si persiste cuando debería iniciarse el siguiente ciclo: demorar el tratamiento hasta que el efecto secundario descienda a grado 0-1. En todos los casos, los ciclos siguientes deben continuar con el 50% de la dosis original de capecitabina y sin docetaxel. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.	Suspensión del tratamiento.

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto J. Maure
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
German R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

3° Aparición	Durante los 14 días de tratamiento con capecitabina: suspensión de capecitabina hasta el descenso al grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo con el 50% de la dosis original de capecitabina. Las dosis de capecitabina perdidas durante un ciclo no se recuperan. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible. Si persiste cuando debería	Suspensión del tratamiento.	
.	iniciarse el siguiente ciclo: Demorar el tratamiento hasta que el efecto secundario descienda a grado 0-1. En todos los casos, los ciclos siguientes deben continuar con el 50% de la dosis original de capecitabina y sin docetaxel. Profilaxis de los efectos secundarios siempre que sea posible.		
4° Aparición	Suspensión del tratamiento		

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

Ajuste de posología en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia leve a moderada debida a metástasis hepáticas no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados.

No hay datos suficientes en pacientes con insuficiencia hepática severa para poder recomendar un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min.). 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 y se recomienda una reducción del 75 % de la dosis inicial. En pacientes con insuficiencia renal leve basal (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min.) no es necesario un ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa grado 2, 3 ó 4.

Ancianos

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto Saure
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
Germán R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

Los ancianos pueden ser fármaco-dinámicamente más sensibles a los efectos del 5-FU, razón por la cual los médicos deben extremar las precauciones al controlar los efectos de Capecitabina en los ancianos, ya que los datos disponibles son insuficientes como para efectuar recomendaciones posológicas.

CONTRAINDICACIONES

Capecitabina está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas. Hipersensibilidad a capecitabina, 5-fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia, pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidín dehidrogenasa (DPD), leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves, insuficiencia hepática grave, 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 de Capecitabina más docetaxel.

ADVERTENCIAS

Trastornos de la coagulación

En pacientes que reciben anticoagulantes derivados cumarínicos concomitantemente con capecitabina se debe evaluar la respuesta de anticoagulación (RIN o tiempo de protrombina) frecuentemente con el objeto de ajustar la dosis. Se ha demostrado una alteración de los parámetros de la coagulación con el uso concomitante de capecitabina y derivados cumarínicos como la warfarina.

Estos eventos pueden ocurrir varios días o meses luego del inicio del tratamiento con capecitabina y en algunos hasta 1 mes luego de suspendido dicho tratamiento.

Estas alteraciones pueden ocurrir en pacientes con o sin metástasis hepáticas.

Diarrea

El Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea. Se deben monitorear cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa, administrar líquidos y reponer electrolitos si presentan deshidratación. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (por ejemplo loperamida). Se considera diarrea grado 2 al 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, diarrea de grado 4 como un aumento de $\geq$ 10 deposiciones/día o melena, o la necesidad de soporte parenteral. Si aparece diarrea de grado 2, 3 ó 4, se deberá interrumpir inmediatamente la administración de Capecitabina hasta que la diarrea desaparezca o disminuya en intensidad a grado 1. Después de diarrea de grado 3 ó 4, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse o suspender definitivamente el tratamiento (grado 4).

PRECAUCIONES

Generales

Los pacientes en tratamiento con Capecitabina deben ser monitoreados por un médico especialista en terapia oncológica.

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 (*Véase **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

Síndrome mano-pie

El síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia) de grado 1 se caracteriza por entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción dolorosa o indolora, eritema de las manos y/o pies y/o

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto J. Maure
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
Germán R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

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 hasta que desaparezca el efecto o
disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de Capecitabina deben disminuirse.

Cardiotoxicidad

Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, arritmias, 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. Se han descripto arritmias cardíacas, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía en pacientes que han recibido capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, leve o moderada, debida a metástasis hepática, se debe monitorear cuidadosamente el uso de Capecitabina. Se desconoce el efecto de una disfunción hepática severa sobre la disposición de la capecitabina.

Insuficiencia renal

La incidencia de reacciones adversas de grado 3 ó 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min.) con respecto a la población normal *(Véanse **POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN**, y **CONTRAINDICACIONES**).*

Hiperbilirrubinemia

Si se produce una hiperbilirrubinemia de grado 2-4 debe interrumpirse inmediatamente la administración de capecitabina hasta que la hiperbilirrubinemia resuelva o disminuya en intensidad al grado 1. El NCIC define la hiperbilirrubinemia grado 2 como 1,5 x normal, la de grado 3 como 1,5-3 x normal y la de grado 4 como > 3 x normal.

Hematología

En pacientes con cáncer de mama o de colon metastásico, tratados con una dosis diaria de 1250 mg/m2 de Capecitabina durante 2 semanas, seguidos de 1 semana de descanso, el 4%, el 2% y el 3% de los pacientes experimentaron neutropenia, trombocitopenia y disminución de la hemoglobina grado 3-4 , respectivamente.

Deficiencia de Dihidropirimidín Dehidrogenasa

Se ha observado toxicidad severa, rara e inesperada (estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada al 5-fluorouracilo atribuida a la deficiencia de actividad de la dihidropirimidín dehidrogenasa. No puede excluirse la relación entre toxicidad severa potencialmente fatal del 5-fluorouracilo y déficit de los niveles de esta enzima.

Interacción con otros medicamentos

Anticoagulantes derivados de la cumarina: Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen algunos días y hasta varios meses tras iniciar la terapia con capecitabina y, en algunos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina.

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto J. Leone
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
Germán R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de la cumarina concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP O RIN) y ajustar la dosis del anticoagulante convenientemente.

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

Antiácidos: Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Se observó 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).

Alopurinol: Se han registrado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con Capecitabina.

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 esta droga. Se debe monitorear regularmente a aquellos pacientes que toman fenitoína concomitantemente para detectar aumento de su concentración plasmática.

Leucovorina: El uso concurrente de leucovorina con capecitabina puede aumentar los efectos tóxicos y terapéuticos del 5-FU como resultado de un aumento de su concentración. Se han comunicado muertes por enterocolitis, diarrea y deshidratación severas en ancianos tratados semanalmente con leucovorina y fluorouracilo.

Antiácidos: 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), pero no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Interferón alfa: Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m2 por día), la DMT de capecitabina fue de 2.000 mg/m2 por día, mientras que fue de 3.000 mg/m2 por día cuando se empleó capecitabina sola.

Radioterapia: La dosis máxima tolerada (MTD) de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3.000 mg/m2 mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD es de 2.000 mg/m2 por día, independientemente de que se siga un esquema continuo de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

Interacción con citocromo P-450: Además de la warfarina, no hay estudios formales sobre interacciones potenciales con las isoenzimas 1A2, 2C9 y 3A4. Se debe tener precaución cuando la capecitabina es administrada con estos sustratos.

pacientes para tomar capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar con alimentos. La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de Capecitabina *(Véase **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**).*

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la capecitabina.

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto De Vaute
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
Germán R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

Ensayos *in vitro* demostraron que la capecitabina no resultó mutagénica en bacterias ni en células de mamíferos. La capecitabina fue clastogénica *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana pero no *in vivo*, en médula ósea de roedores (test del micronúcleo). El 5-FU provocó mutaciones en bacterias y levaduras. También provocó aberraciones cromosómicas en el test del micronúcleo en roedores *in vivo*.

En estudios de fertilidad y reproducción en animales, dosis orales de 760 mg/kg/día de capecitabina alteraron el estro y causaron consecuentemente una disminución de la fertilidad.

En las hembras que quedaron preñadas, los fetos no sobrevivieron a esta dosis. Las alteraciones del estro fueron reversibles. En los machos, esta dosis provocó degeneración testicular, incluyendo una reducción en el número de espermatocitos y espermátides.

Embarazo

Capecitabina no ha sido estudiado en mujeres embarazadas, sin embargo, en base a estudios realizados en animales cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Capecitabina está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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.

Empleo en Pediatría

No ha sido establecida la seguridad y efectividad de Capecitabina en menores de 18 años.

Empleo en Geriatría

No se han efectuado estudios específicos para evaluar el efecto de la edad sobre la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos. Los pacientes mayores de 80 años pueden experimentar una mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales de grado 3 ó 4 y pueden ser farmacodinámicamente más sensibles a los efectos tóxicos del 5-FU. El médico deberá controlar cuidadosamente los efectos adversos de la capecitabina en los ancianos.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas producidas en ≥5% de los pacientes, relacionadas a la administración de capecitabina:

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

Dermatológicos: Síndrome mano-pie, dermatitis, alteraciones ungueales.

Generales: Fatiga, pirexia, dolor en las extremidades.

Neurológicos: Parestesia, cefalea, vértigo, insomnio.

Metabólicas: Anorexia, deshidratación.

Oculares: Irritación ocular.

Musculoesqueléticas: Mialgias.

Cardíacas: Edema.

Hematológicas: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia.

Hepatobiliares: Hiperbilirrubinemia.

A continuación se informan las reacciones adversas observadas en < 5% de los pacientes tratados con capecitabina.

Gastrointestinales: Obstrucción intestinal, sangrado rectal, hemorragia gastrointestinal, esofagitis, gastritis, colitis, duodenitis, hematemesis, enterocolitis necrotizante.

Dermatológicas: Aumento de lo sudoración, fotosensibilidad, síndrome de "radiation recall".

Generales: Dolor torácico

Neurológicos: Ataxia, encefalopatía, nivel reducido de conciencia, pérdida de conciencia.

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto Maure
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
German R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

Metabólicas: Caquexia, hipertrigliceridemia.

Respiratorias: Disnea, epistaxis, broncoespasmo, distress respiratorio.

Infecciones: Candidiasis oral, infección del tracto respiratorio superior, infección de vías urinarias, bronquitis, neumonía, sepsis, bronconeumonía, gastroenteritis, candidiasis gastrointestinal, laringitis, candidiasis esofágica.

Músculo-esqueléticas: Dolor óseo, entumecimiento articular.

Cardíacas: Angina de pecho, miocardiopatía.

Vasculares: Hipotensión, hipertensión, flebitis y tromboflebitis, trombosis venosa profunda, linfoedema, embolia pulmonar, accidente cerebro-vascular.

Hematológicas: Trastornos de la coagulación, púrpura trombocitopénica idiopática, pancitopenia.

Psiquiátricos: Confusión.

Renales y urinarias: Insuficiencia renal.

Hepatobiliares: Fibrosis hepática, hepatitis colestásica, hepatitis.

Inmunológicas: Hipersensibilidad a la capecitabina.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mielodepresión, irritación y sangrado gastrointestinal. El tratamiento médico deberá incluir las medidas de apoyo habituales destinadas a corregir las manifestaciones clínicas. Aunque no se dispone de experiencias clínicas, la diálisis podría ser útil para reducir las concentraciones circulantes de 5'-DFUR.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
(011) 4962-2247/4962-6666.
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentación:
Envases conteniendo 120, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

Modo de conservación: se aconseja conservar el producto, en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados Centígrados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata Tel.: 0221-4515555
Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330160

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

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto Odore
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
German D. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

000048

1772

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

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469 Código Postal: B1643AVK Localidad: Beccar
Provincia: Buenos Aires
Argentina.

Director Técnico: Garcia, German Reinaldo, Farmacéutico.

Biotechno Pharma SA

Vélez Sarsfield 5700 (1605) Munro, Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado Nº XXXXXXXXXX

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto Lemaure
Apoderado legal

Biotechno Pharma S.R.L.
German R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico

9. PROYECTO DE RÓTULOS

CAPECITABINA BIOTECHNO PHARMA
(CAPECITABINA 500 mg)
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase x 120 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500.000
Dioxido de Silicio coloidal	10.000
Lactosa anhidra	45.000
Hidroxipropilmetilcelulosa E 5	32.000
Croscarmelosa sódica	30.000
Celulosa Ph 112	24.000
Estearato de Magnesio	9.000
Lake AQ (hipromelosa, dioxido de titanio, talco, oxido de hierro rojo)	20,000

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar el producto, en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados Centígrados.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469 Código Postal: B1643AVK
Localidad: Beccar Provincia: Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Garcia, German Reinaldo, Farmacéutico.

Biotechno Pharma SA

Vélez Sarsfield 5700 (1605) Munro, Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° XXXXXXXXXX

Nota: el mismo texto corresponde a envases conteniendo 120, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. Las ultimas dos presentaciones para uso hospitalario.

Biotechno Pharma S.R.L.
Alberto J. Madre
Apoderado Legal

Biotechno Pharma S.R.L.
Germán R. García
Farmacéutico MN 15.802
Director Técnico