



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

DISPOSICIÓN N° **1849**

BUENOS AIRES, **27 MAR 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008807-11-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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

[Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN N° 1849

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.

5. Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° 1849

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 ORIENTAL FARMACEUTICA 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 ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

[Firma manuscrita]



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

DISPOSICIÓN N° 1849

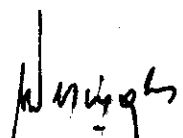
notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-008807-11-4

DISPOSICIÓN N°: 1849


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





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1849

Nombre comercial: CAPECITABINA ORIENTAL FARMACEUTICA.

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

§

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA ORIENTAL FARMACEUTICA 500 mg.

Clasificación ATC: L01BC06.

Indicación/es autorizada/s: CÁNCER GÁSTRICO: CAPECITABINA ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO EN COMBINACIÓN CON UN ESQUEMA BASADO EN PLATINO. CÁNCER COLORRECTAL: CAPECITABINA ESTÁ INDICADA COMO MONOTERAPIA EN EL



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

1849

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL ESTADÍO DUKES C (ESTADÍO III), LUEGO DE LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA COMPLETA DE TUMOR PRIMARIO. LA CAPECITABINA ESTÁ INDICADA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO. CÁNCER DE MAMA: CAPECITABINA ESTÁ INDICADA COMBINADA CON DOCETAXEL, EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO LUEGO DEL FRACASO DE QUIMIOTERAPIA PREVIA CON ANTRACICLINAS. LA CAPECITABINA ESTÁ INDICADA COMO MONOTERAPIA, EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO LUEGO 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.

Concentración/es: 500 mg DE CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5, Genérico/s: CAPECITABINA 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.0 mg, LACTOSA CD 73.3 mg, POVIDONA K 30 56.7 mg, OPADRY 20.0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 40.0 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 24.0 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 120 Y 240 COMPRIMIDOS



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

RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 120 Y 240
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

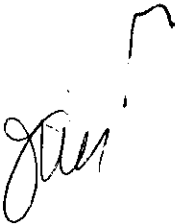
Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº:

1843


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





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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1849

O. A. Orsinger

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

CAPECITABINA ORIENTAL FARMACEUTICA 500 mg
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos recubiertos



1849

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina	500,0 mg
Povidona K30	56,7 mg
Celulosa Microcristalina pH102	40,0 mg
Lactosa CD	73,3 mg
Crocaramelosa Sódica	24,0 mg
Estearato de Magnesio	6,0 mg
Opady II 85F93642	20,0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01BC06.

INDICACIONES

Cáncer Gástrico: Capecitabina está indicada en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

Cáncer colorrectal: Capecitabina está indicada como monoterapia en el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal estadio Dukes C (estadio III), luego de la resección quirúrgica completa del tumor primario. La Capecitabina está indicada como monoterapia en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Cáncer de mama: Capecitabina está indicada combinada con Docetaxel, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico luego del fracaso de quimioterapia previa con antraciclinas. La Capecitabina está indicada 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.

ACCION FARMACOLOGICA

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que al ser administrado por vía oral, es convertida enzimáticamente en el metabolito activo 5-fluorouracilo (5-FU).

La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa); esta enzima se encuentra en tejidos tumorales, así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos.

Se ha estudiado el metabolismo de 5-FU por vía anabólica observándose que el mismo bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico hacia el ácido timidílico, siendo esta la razón por la que interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica.

El efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado que conlleva a la muerte celular. Este efecto se acentúa en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

Propiedades farmacocinéticas

En estudios clínicos controlados, se evaluó la farmacocinética de capecitabina y de sus metabolitos en el intervalo posológico de 500 a 3.500 mg/m²/día.

No se observaron variaciones significativas en los parámetros de capecitabina, de 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y de 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR), mientras que el ABC de 5-FU aumentó en aproximadamente un 30-35% al llegar al día 14 de iniciado el tratamiento. Se cree que esta diferencia se debe a que el metabolito activo 5-FU presenta una farmacocinética no lineal; por lo que la reducción de dosis de capecitabina provocaría una disminución a la exposición sistémica a 5-FU en forma mayor que la proporción de dosis.

Absorción: Tras la administración oral, la Capecitabina atraviesa la mucosa intestinal como fármaco inalterado y se absorbe rápidamente transformándose en sus metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR.

HUGO J. FERREYRA
Presidente
INDUSTRIA ARGENTINA FARMACEUTICA S.R.L.

Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 16884
ORIENTAL FARMACEUTICA ICIBA



La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la Capecitabina, y minimamente el valor del ABC de 5'-DFUR, mientras que, los valores de la Cmax y el ABC de 5-FU se reducen en aproximadamente un 43% y 21% respectivamente.

Distribución: Unión a proteínas: se ha demostrado en estudios in vitro con plasma humano que la Capecitabina, el 5'-DFCR, el 5'-DFUR y el 5-FU se unen a las proteínas (principalmente a la albúmina) en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente.

Metabolismo: La Capecitabina es metabolizada por la enzima carboxilesterasa hepática en 5'-DFCR y posteriormente en 5'-DFUR por la enzima citidina desaminasa, luego, mediante la timidina fosforilasa produce la activación catalítica de 5'-DFUR.

La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En ciertos estudios, se midió la actividad de la timidina fosforilasa y se encontró que era 4 veces más alta en el tejido tumoral que en el tejido normal adyacente.

Posteriormente, y debido a la acción de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD), el 5-FU se cataboliza a dihidro-5-fluorouracilo (FUH2), que presenta menor toxicidad. La dihidropirimidinasasa 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), que es eliminada por la orina. La actividad dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de Capecitabina.

Eliminación: Se realizaron estudios donde se observó que la vida media de eliminación (en horas) es de: 0,85 para Capecitabina, 1,11 para 5'-DFCR, 0,66 para 5'-DFUR, 0,76 para 5-FU y 3,23 para FBAL; y que los metabolitos de la Capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria (95,5% de la dosis administrada, representando FBAL el principal metabolito excretado por esta vía -aproximadamente un 57%-) mientras que la excreción fecal es mínima (2,6%) y que alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

Terapia combinada: En estudios controlados de fase I donde se evaluó si la terapia combinada de Capecitabina con Docetaxel o Paclitaxel afecta la farmacocinética de la Capecitabina; se observó que no se ven alterados los parámetros (Cmax y ABC) de ninguno de los fármacos de estudio y que éstos tampoco alteran la farmacocinética del 5'-DFUR.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:

Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes con cáncer con insuficiencia hepática leve a moderada causada por metástasis hepáticas, la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentarse si se compara con pacientes sin insuficiencia hepática. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

No hay evidencia de que exista un efecto del clearance de creatinina sobre la farmacocinética del fármaco intacto y el 5-FU en pacientes con cáncer con insuficiencia renal de leve a grave.

Anclanos

En estudios controlados se observó que la edad no influyó sobre la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU, mientras que el ABC del FBAL aumentó con la edad (20% de incremento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Este aumento se debe probablemente a un cambio en la función renal.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Los comprimidos se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o toxicidad intolerable.

El cálculo de la dosis reducida y estándar según la superficie corporal para dosis iniciales de Capecitabina de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se analiza en Tablas:

A: "Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1.250 mg/m²" y B: "Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1.000 mg/m²", respectivamente.

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama: La dosis inicial recomendada de Capecitabina cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastático o del cáncer de mama localmente avanzado o metastático es de 1.250 mg/m² administrados dos veces por día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un período de descanso de siete días.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

HUGO A. BARRERA
Presidente
FUNDACION ORIENTAL FARMACEUTICA S.L.S.A.

DR. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15884
ORIENTAL FARMACEUTICA ICISA

Tratamiento en combinación

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico:

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de Capecitabina debe reducirse a 800 - 1.000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un período de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada. La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de Capecitabina.

Combinación con Cisplatino

La premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino.

Combinación con Oxaliplatino

Se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el prospecto de envase de Oxaliplatino.

Para pacientes con cáncer de colon estadio III, se recomienda tratamiento adyuvante durante 6 meses.

Cáncer de mama

En combinación con Docetaxel, la dosis inicial recomendada de Capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m² dos veces por día durante 14 días seguido por un período de descanso de 7 días, combinada con Docetaxel en dosis de 75 mg/m² en infusión intravenosa de 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la información de Docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como Dexametasona, se iniciará antes de administrar Docetaxel a pacientes tratados con la combinación Capecitabina más Docetaxel.



184

Tabla A: "Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1.250 mg/m²".

Nivel de dosis 1.250 mg/m ² (dos veces por día)				
	Dosis completa 1.250 mg/m ²	Número de comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)	Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1500	3	1150	800
1,27-1,38	1650	3	1300	800
1,39-1,52	1800	3	1450	950
1,53-1,66	2000	4	1500	1000
1,67-1,78	2150	4	1650	1000
1,79-1,92	2300	4	1800	1150
1,93-2,06	2500	5	1950	1300
2,07-2,18	2650	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	5	2150	1450

Tabla B: "Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1.000 mg/m²".

Nivel de dosis 1.000 mg/m ² (dos veces por día)				
	Dosis completa 1.000 mg/m ²	Número de comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)	Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
Superficie corporal (m ²)	Dosis por administración (mg)	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1150	2	800	600
1,27-1,38	1300	2	1000	600
1,39-1,52	1450	2	1100	750
1,53-1,66	1600	2	1200	800

HUGO A. FERREYRA
Presidente

Pharm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M. N. 18804
ORINIVA FARMACEUTICA ICISA

1,67-1,78	1750	2	1300	800
1,79-1,92	1800	3	1400	900
1,93-2,06	2000	4	1500	1000
2,07-2,18	2150	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	4	1750	1100



Ajustes posológicos durante el tratamiento:

Los pacientes que reciban tratamiento con Capecitabina deben estar estrictamente vigilados por su médico.

La toxicidad debida a la administración de Capecitabina se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis), pero debe considerarse que una vez que la dosis es reducida, no debe incrementarse en ningún momento posterior.

Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo.

Se debe informar a los pacientes en tratamiento con Capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave.

Las dosis de Capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas.

La tabla C, continuación expuesta, incluye las modificaciones posológicas recomendadas según el grado de toxicidad para un ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo.

(Grado de toxicidad según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC CTG) (versión 1), o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del Instituto Nacional Estadounidense del Cáncer, versión 3.0)

Tabla C: "Modificaciones posológicas recomendadas según el grado de toxicidad".

Grado de Toxicidad	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		
1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	100%
2ª Aparición		75%
3ª Aparición		50%
4ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No se aplica
Grado 3		
1ª Aparición	Interrumpir hasta que remita a grados 0-1	75%
2ª Aparición		50%
3ª Aparición		No se aplica
Grado 4		
1ª Aparición	Interrumpir de forma permanente O Interrumpir hasta que remita a grados 0-1 si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar	50%
2ª Aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	

Hematología

No se recomienda el tratamiento con Capecitabina a los pacientes con un recuento basal de neutrófilos <1,5 x 10⁹/l y/o recuento de trombocitos < 100 x 10⁹/l. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 1,0 x 10⁹/l o que el recuento de plaquetas cae por debajo de 75 x 10⁹/l, se debe interrumpir el tratamiento.

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

Estas modificaciones deben realizarse según la tabla C y conforme con las instrucciones del prospecto de envase del/de los otro/s agente/s.

Si al inicio de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, ya sea debido al uso de Capecitabina o al uso de otro/s agente/s, entonces la administración de todos los agentes se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los agentes.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con la administración de Capecitabina, será criterio del médico continuar el

HUGO A. FERREYRA
Presidente
COMISIÓN CONSULTIVA REGULADORA LICISA

FERNANDA VALERIA E. MELI
Directora Técnica
A.N. 15884
ORIENTAL FARMACEUTICA ICIBA

tratamiento con Capecitabina y ajustar la dosis del otro agente de acuerdo con lo indicado en el prospecto de envase.

Si el tratamiento con el/los otro/s agente/s deben ser interrumpido en forma permanente, se podrá reanudar el tratamiento con Capecitabina cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el mismo.

Esta advertencia se aplica para todas las indicaciones y todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando Capecitabina se emplea continuamente en combinación con otros agentes

Estas modificaciones de las dosis por toxicidad cuando se administra Capecitabina de forma continua en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo con lo indicado en la Tabla C para Capecitabina y de acuerdo con lo indicado en el prospecto de envase del/los otro/s agente/s.

Ajustes posológicos en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática debida a metástasis hepáticas

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

Insuficiencia renal

La administración de Capecitabina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de Grados 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1.250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal basal moderada, no es necesaria una reducción de la dosis inicial de 1.000 mg/m².

En pacientes con insuficiencia renal basal leve (clearance de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de Grados 2, 3 o 4 durante el tratamiento; en la Tabla C se especifica el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento, el clearance de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (véase también "Ancianos").

Niños

No existen experiencias en niños menores de 18 años.

Ancianos

- En monoterapia: durante el tratamiento con Capecitabina en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de Grados 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes \geq 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

- Cuando Capecitabina se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes ancianos (\geq 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de Grados 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes \geq 60 años.

- En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de Grados 3 ó 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 años o mayores de esa edad se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de Capecitabina al 75% (950 mg/m² dos veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes \geq 60 años tratados con una dosis inicial reducida de Capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de Capecitabina podría aumentarse con precaución a 1.250 mg/m² dos veces por día.

- En combinación con irinotecan: para pacientes de 65 o más años tratados con la combinación de Capecitabina con irinotecan se recomienda una reducción de la dosis inicial de Capecitabina a 800 mg/m² dos veces por día.

Contraindicaciones

La administración de CAPECITABINA ORIENTAL FARMACEUTICA 500 mg está contraindicada en:

- pacientes con antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.

- pacientes con hipersensibilidad conocida a Capecitabina, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.

- pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).

- Durante el embarazo y la lactancia.

- pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.



1879

HUGO A. PERREYRA
Farmacéutico
VICERRECTOR GENERAL ADMINISTRATIVO I.C.I.S.A.

Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 18064
ORIENTAL FARMACEUTICA ICISA

- pacientes con insuficiencia hepática grave.
- pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).
- pacientes que reciben tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (véase *Interacciones*).
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los agentes del régimen combinado, este agente no debe ser empleado.



REACCIONES ADVERSAS

Capecitabina como monoterapia:

En estudios clínicos, las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron: trastornos gastrointestinales, especialmente diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar). Según sistema y frecuencia de aparición se observaron:

Muy frecuentes (Todos los grados):

- *Trastornos gastrointestinales*: Diarrea, vómitos, náuseas, estomatitis, dolor abdominal.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.
- *Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración*: Fatiga astenia.

Frecuentes (Todos los grados):

- *Infecciones e infestaciones*: Infección por herpes, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio inferior.

- *Trastornos del sistema linfático y sanguíneo*

Neutropenia, anemia.

- *Trastornos metabólicos y nutricionales*: Anorexia, deshidratación, disminución del apetito, disminución del peso.

- *Trastornos psiquiátricos*: Insomnio, depresión.

- *Trastornos del sistema nervioso*: Cefalea, letargia, vértigo, parestesia, disgeusia.

- *Trastornos oculares*: Aumento del lagrimeo, conjuntivitis, irritación ocular.

- *Trastornos vasculares*: tromboflebitis.

- *Trastornos mediastínicos, respiratorios y torácicos*: Disnea, epistaxis, tos, rinorrea.

- *Trastornos gastrointestinales*: Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dolor abdominal superior, dispepsia, flatulencia, boca seca.

- *Trastornos hepatobiliares*: Hiperbilirrubinemia, alteraciones en las pruebas de la función hepática.

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: Rash, alopecia, eritema, piel seca, prurito, hiperpigmentación cutánea, rash macular, descamación cutánea, dermatitis, trastornos de la pigmentación, trastornos ungueales.

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia.

- *Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración*: Pirexia, letargia, edema periférico, malestar, dolor torácico.

Poco frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (Grado 3-4) o considerado de relevancia médica:

- *Infecciones e infestaciones*: Sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, amigdalitis, faringitis, candidiasis oral, gripe, gastroenteritis, infección fúngica, infección, absceso dental.

- *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)*: lipoma.

- *Trastornos del sistema linfático y sanguíneo*: Neutropenia febril, pancitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, aumento del índice normalizado internacional (INR)/Tiempo prolongado de protrombina.

- *Trastornos del sistema inmunológico*: Hipersensibilidad.

- *Trastornos metabólicos y nutricionales*: Diabetes, hipopotasemia, trastornos del apetito, malnutrición, hipertrigliceridemia.

- *Trastornos psiquiátricos*: Estado de confusión, ataque de pánico, humor deprimido, disminución de la libido.

- *Trastornos del sistema nervioso*: Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, trastornos del equilibrio, trastornos sensoriales, neuropatía periférica.

- *Trastornos oculares*: Agudeza visual disminuida, diplopía.

- *Trastornos del laberinto y oídos*: Vértigo, dolor de oídos.

- *Trastornos cardíacos*: Angina inestable, angina de pecho, isquemia miocárdica, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones.

- *Trastornos vasculares*: Trombosis venosa profunda, hipertensión, petequias, hipotensión, rubor con sensación de calor, sensación de frío periférico.

- *Trastornos mediastínicos, respiratorios y torácicos*: Embolia pulmonar, neumotórax, hemoptisis, asma, disnea de esfuerzo.

- *Trastornos gastrointestinales*: Obstrucción intestinal, ascitis, enteritis, gastritis, disfagia, dolor abdominal inferior, esofagitis, malestar abdominal, reflujo gastroesofágico, colitis, sangre en las heces.

HUGO A. FERREYRA
Pharmacólogo
ORIENTAL FARMACEUTICA L.L.C.A.

Dr. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 16884
ORIENTAL FARMACEUTICA ICISA



1849

- *Trastornos hepatobiliares*: Ictericia.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*: Úlcera cutánea, rash, urticaria, reacción de fotosensibilidad, eritema palmar, hinchazón del rostro, púrpura.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Hinchazón de las articulaciones, dolor óseo, dolor facial, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular.
- *Trastornos urinarios y renales*: Hidronefrosis, incontinencia urinaria, hematuria, nicturia, aumento de la creatinina sanguínea.
- *Trastornos mamarios y del sistema reproductivo*: Hemorragia vaginal.
- *Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración*: Edema, escalofríos, sintomatología gripal, rigidez, aumento de la temperatura corporal.
- *Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos terapéuticos*: Ampollas, sobredosificación.

Capecitabina en combinación:

Las reacciones adversas se clasifican a continuación en función de la alta incidencia observada en ciertos ensayos clínicos realizados. Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con el agente de combinación (ej.: neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo no se debe excluir un agravamiento con la terapia de Capecitabina.

Muy frecuentes (Todos los grados):

- *Trastornos del sistema linfático y sanguíneo*: Neutropenia, leucopenia, anemia, fiebre neutropénica, trombocitopenia.
 - *Trastornos metabólicos y nutricionales*: Disminución del apetito.
 - *Trastornos del sistema nervioso*: Alteración del gusto, parestesia y disestesia, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, disgeusia, cefalea.
 - *Trastornos oculares*: Aumento del lagrimeo.
 - *Trastornos vasculares*: Edema de las extremidades inferiores, hipertensión, embolismo y trombosis.
 - *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: Dolor en la garganta, disestesia faríngea.
 - *Trastornos gastrointestinales*: Estreñimiento, dispepsia.
 - *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*: Alopecia, alteración ungüeal.
 - *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Mialgia, artralgia, dolor en las extremidades.
 - *Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración*: Pirexia, debilidad, letargia, intolerancia a temperatura.
- Frecuentes (Todos los grados):
- *Infecciones e infestaciones*: Herpes zoster, infección del tracto urinario, candidiasis oral, infección del tracto respiratorio superior, rinitis, gripe, herpes oral.
 - *Trastornos del sistema linfático y sanguíneo*: Depresión de médula ósea, neutropenia febril.
 - *Trastornos del sistema inmunológico*: Hipersensibilidad.
 - *Trastornos metabólicos y nutricionales*: Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperglicemia.
 - *Trastornos psiquiátricos*: Trastornos del sueño, ansiedad.
 - *Trastornos del sistema nervioso*: Neurotoxicidad, temblor, neuralgia, reacción de hipersensibilidad, hipoestesia.
 - *Trastornos oculares*: Trastornos visuales, sequedad de ojos, dolor ocular, alteración visual, visión borrosa.
 - *Trastornos del oído y del laberinto*: zumbido de oídos, hipoacusia.
 - *Trastornos cardíacos*: Fibrilación atrial, isquemia cardíaca/infarto.
 - *Trastornos vasculares*: Rubor, hipotensión, crisis hipertensiva, acaloramiento, flebitis.
 - *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: Hipo, dolor faringolaríngeo, disfonía.
 - *Trastornos gastrointestinales*: Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, ulceración bucal, gastritis, distensión abdominal, enfermedad del reflujo gastroesofágico, dolor bucal, disfagia, hemorragia rectal, dolor en el tracto inferior del abdomen, disestesia oral, parestesia oral, hipoestesia oral, molestia abdominal.
 - *Trastornos hepatobiliares*: función hepática alterada.
 - *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*: Hiperhidrosis, rash eritematoso, urticaria, sudores nocturnos.
 - *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: Dolor en la mandíbula, espasmos musculares, trismo, debilidad muscular.
 - *Trastornos renales y urinarios*: Hematuria, proteinuria, disminución del clearance de creatinina renal, disuria.
 - *Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración*: Inflamación de las mucosas, dolor en las extremidades, dolor, escalofríos, dolor torácico, sintomatología gripal con fiebre, otras reacciones locales relacionadas con la administración.

HUGO ALBERTO VEYRA
Presidente

ORIENTAL FARMACEUTICA IGUSA

Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15994
ORIENTAL FARMACEUTICA IGUSA

- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:
Contusión.



8 4 9

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmoplantar).

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren interrupción permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis. (véase *Posología y formas de administración*).

- Diarrea:

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles líquidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándares (ej. loperamida).

La NCIC/CTC define la diarrea de Grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de Grado 3 como un incremento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de Grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (véase *Posología y formas de administración*).

- Deshidratación:

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

- Síndrome mano-pie (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia):

El síndrome mano-pie de Grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente. El síndrome mano-pie de Grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente. El síndrome mano-pie de Grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de Grados 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 manopie de Grado 3, las dosis posteriores de Capecitabina deben disminuirse.

No se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, cuando Capecitabina y Cisplatino se utilizan en combinación, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del Cisplatino.

- Cardiotoxicidad:

Debido a observaciones de estudios realizados, se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, incluyendo infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria, se han descrito también arritmias cardíacas, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Por lo mencionado, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho (véase *Reacciones adversas*).

- Hipo o hipercalcemia:

Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se recomienda precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistentes (véase *Reacciones adversas*).

- Enfermedad del sistema nervioso central o periférico:

Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, metástasis cerebrales o neuropatía (véase *Reacciones adversas*).

- Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos:

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

- Anticoagulación con derivados de cumarina:

HUGO L. PERREYRA
FARMACIA ORIENTAL FARMACÉUTICA ICIBA

Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15084
ORIENTAL FARMACÉUTICA ICIBA

Warfarina - Se cree que puede existir una interacción entre Capecitabina y este tipo de anticoagulantes, probablemente debida a una inhibición por capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P-450, 2C9; Por lo que se debe monitorizar estrechamente la respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (véase *Interacciones medicamentosas*).

- Insuficiencia hepática:

Independientemente de que existan o no metástasis hepáticas, y debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia o disfunción hepática de leve a moderada hepática, se sugiere monitorización.

- Hiperbilirinuria:

Se debe interrumpir la administración de Capecitabina si se presentan aumentos en los niveles de bilirrubina $>3,0$ x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $>2,5$ x ULN; pudiendo reanudarse el tratamiento si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0$ x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5$ x ULN. Para el tratamiento combinado de Capecitabina Oriental más Docetaxel, véase también Posología y formas de administración.

- Insuficiencia renal:

La incidencia de reacciones adversas de Grados 3 o 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*).

- Hematología:

Se ha observado neutropenia, trombocitopenia, y disminución de la hemoglobina que llegó a grado 4, en pacientes con cáncer de mama o de colon metastático, tratados con una dosis diaria de 1250 mg/m² de Capecitabina durante 2 semanas seguidos de 1 semana de descanso.

- Deficiencia de Dihidropirimidin Dehidrogenasa:

Se ha observado toxicidad severa, rara e inesperada (estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociada a 5-FLU y atribuida principalmente a la deficiencia de la actividad de la Dihidropirimidin Dehidrogenasa, por lo que no puede excluirse la toxicidad severa potencialmente fatal de 5-FLU y el déficit de los niveles de esta enzima.

Interacciones medicamentosas

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 en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con Capecitabina y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento.

Fenitoina

Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de Fenitoina que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por Fenitoina durante el uso concomitante de Capecitabina con Fenitoina. Se recomienda monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen Fenitoina en forma concomitantemente con Capecitabina para detectar aumento de la concentración plasmática de Fenitoina.

Acido fólnico

En un estudio de combinación con Capecitabina y Acido fólnico (leucovorina) se observó que el ácido fólnico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos, aunque se cree que el ácido fólnico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de Capecitabina por lo que la toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólnico: la dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina se reduce a sólo 2.000 mg/m² por día cuando se combina con ácido fólnico (30 mg, dos veces por día por vía oral), mientras que empleado en monoterapia, el régimen intermitente es de 3.000 mg/m² por día.

Sorivudina y análogos

Se ha descrito una interacción medicamento-medamento clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidina dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, potencialmente fatal. Por lo tanto, no debe administrarse Capecitabina con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (véase *Contraindicaciones*). Debe existir al menos un período de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina y el comienzo de la terapia con Capecitabina.

Antiácidos

En un estudio sobre la farmacocinética de Capecitabina se observó que antiácidos que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio pueden producir 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).



1 2 3 4 5

HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA S.C. S. de C.V.

Dr. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15804
ORIENTAL FARMACEUTICA S.C. S. de C.V.

Allopurinol

Se debe evitar el uso concomitante de allopurinol con Capecitabina debido a que se han registrado interacciones del 5-FU con allopurinol que pueden disminuir la eficacia de 5-FU.

Interacción con citocromo P-450

Se cree que pueden existir interacciones potenciales con las isoenzimas 1A2, 2C9 y 3A4, por lo que se sugiere precaución al combinar fármacos que utilicen las mismas isoenzimas como vía.

Interferón alfa

La dosis máxima tolerada de Capecitabina cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MU/m² por día), 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.

Oxaliplatino

En estudios controlados se observó que cuando se administró Capecitabina en combinación con Oxaliplatino o en combinación con Oxaliplatino y Bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a Capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

Bevacizumab

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

Interacción con alimentos

Debido a que no se han realizado estudios en los que se administre Capecitabina en ayunas y como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda a los pacientes que la toma de dosis se encuentre dentro de los 30 minutos después de una comida.

La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de Capecitabina

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a que la administración de Capecitabina puede causar mareos, fatiga y náuseas, y que estos efectos pueden tener una leve o moderada influencia sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria, se recomienda precaución si se requiere realizar mencionadas tareas.

Carcinogénesis mutagénesis y trastornos en la fertilidad

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

Ciertos ensayos "in Vitro" mostraron que Capecitabina no resultó ser mutagénica en bacterias ni en células de mamíferos, sin embargo, Capecitabina mostró resultados clastogénicos en ensayos "in Vitro" sobre linfocitos de sangre periférica humana, no así en ensayos "in vivo" realizados a médula ósea de roedores.

Se observó que 5-FLU provoca mutaciones en bacterias y levaduras y que puede provocar aberraciones cromosómicas en roedores.

En estudios de fertilidad y reproducción en animales en los que se administraron dosis orales de 760 mg/kg/día se observó una disminución en la fertilidad, y en los casos en que las hembras quedaron preñadas no sobrevivieron los fetos. Estas alteraciones se mostraron reversibles. Una misma dosis administrada en machos, provocó degeneración testicular con reducción en el número de espermatozoides y espermátides.

Embarazo y lactancia

Si bien no se han realizado estudios en mujeres embarazadas, se cree que la administración de Capecitabina puede causar daño fetal.

En estudios sobre toxicidad reproductora realizados en animales, se observó que la administración de Capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia.

El uso de Capecitabina Oriental Farmacéutica 500 mg, está contraindicado durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras son tratadas con Capecitabina Oriental Farmacéutica 500 mg, y deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto.



1 3 4 9

HUGO A. FERREYRA
Presidente

MEMBER OF THE BOARD OF DIRECTORS

Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15694
ORIENTAL FARMACEUTICA ICISA

Se desconoce si la Capecitabina se elimina en la leche materna, pero se han detectado cantidades considerables de Capecitabina y sus metabolitos en la leche de ratones lactantes, por lo que se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con Capecitabina.



11849

SOBREDOSIFICACION

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

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

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. 4962-6666/2247
- Policlínico Dr. A. Posadas: Tel. 4654-6648 / 4658-7777.

CONSERVACION

Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30° C.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance y vista de los niños.

PRESENTACION

Envases conteniendo 120 y 240 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.
García de Cossio 6160 (1408EWN) C.A.B.A. Tel: 4642-1259 / 5779
Directora Técnica: Valeria Meli - Farmacéutica

Fecha de revisión:

HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 18004
ORIENTAL FARMACEUTICA ICIBA

1849



Proyecto de Rótulo:

**CAPECITABINA ORIENTAL FARMACEUTICA 500 mg
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina 500mg.

Excipientes: Povidona K30, Celulosa Microcristalina pH 102, Lactosa CD, Croscarmelosa Sódica, Estearato de Magnesio, Opadry II 85F93642 c.s.p 1 comprimido recubierto.

Presentación:

Envase conteniendo 120 comprimidos recubiertos

LOTE:

VENCIMIENTO:

Almacenar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA L.C.L.S.A.
García de Cossio 6160 (1408EWN) C.A.B.A. Tel: 4642-1259 / 5779
Directora Técnica: Valeria Meli - Farmacéutica

Rótulo también válido para los envases conteniendo 240 comprimidos recubiertos


HUGO A. FERREYRA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA L.C.L.S.A.

Firma: VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15804
ORIENTAL FARMACEUTICA ICISA



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

ANEXO IH

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-008807-11-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1849 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.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 ORIENTAL FARMACEUTICA.

Nombre/s genérico/s: CAPECITABINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: LAPRIDA 43, AVELLANEDA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPECITABINA ORIENTAL FARMACEUTICA 500 mg.

Clasificación ATC: L01BC06.



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

Indicación/es autorizada/s: CÁNCER GÁSTRICO: CAPECITABINA ESTÁ INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO EN COMBINACIÓN CON UN ESQUEMA BASADO EN PLATINO. CÁNCER COLORRECTAL: CAPECITABINA ESTÁ INDICADA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL ESTADÍO DUKES C (ESTADÍO III), LUEGO DE LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA COMPLETA DE TUMOR PRIMARIO. LA CAPECITABINA ESTÁ INDICADA COMO MONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO. CÁNCER DE MAMA: CAPECITABINA ESTÁ INDICADA COMBINADA CON DOCETAXEL, EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO LUEGO DEL FRACASO DE QUIMIOTERAPIA PREVIA CON ANTRACICLINAS. LA CAPECITABINA ESTÁ INDICADA COMO MONOTERAPIA, EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO O METASTÁSICO LUEGO 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.

Concentración/es: 500 mg DE CAPECITABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CAPECITABINA 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.0 mg, LACTOSA CD 73.3 mg, POVIDONA K 30 56.7 mg, OPADRY 20.0 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 40.0 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 24.0 mg.



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

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 120 Y 240 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 120 Y 240
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. el Certificado N°
▶ **57079**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
27 MAR 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1849

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