



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 11954

BUENOS AIRES, 25 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000198-16-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SANDOZ S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ASIMAT

DISPOSICIÓN N° 11954

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección General 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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 11954

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 SANDOZ y nombre/s genérico/s CAPECITABINA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado por SANDOZ S.A. .

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 29/08/2016 11:50:28, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 29/08/2016 11:50:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 29/08/2016 11:50:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 29/08/2016 11:50:28 .

ARTICULO 3º - 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 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
AQS/MSAT

DISPOSICIÓN N° 11954

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000198-16-4



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Capecitabina Sandoz Capecitabina 500 mg Comprimidos recubiertos

Industria India

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Capecitabina Sandoz y para qué se utiliza
2. Antes de usar Capecitabina Sandoz
3. Uso apropiado de Capecitabina Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Capecitabina Sandoz
6. Información adicional

1. QUÉ ES CAPECITABINA SANDOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Capecitabina Sandoz pertenece al grupo de fármacos conocido como "medicamentos citostáticos", que detienen el crecimiento de células cancerosas. Capecitabina Sandoz contiene 500 mg de capecitabina, y por sí mismo no es un medicamento citostático. Sólo tras ser absorbido en el organismo se transforma en un medicamento activo anti-cáncer (más en el tejido tumoral que en el tejido normal).

Capecitabina Sandoz se usa para el tratamiento del cáncer de colon, de recto, gástrico, o de mama. Además, Capecitabina Sandoz se usa para prevenir la reaparición del tumor de colon tras su extirpación quirúrgica.

Capecitabina Sandoz se puede utilizar sólo o en combinación con otros medicamentos.

2. ANTES DE USAR CAPECITABINA SANDOZ

No usar Capecitabina Sandoz si:

Si es alérgico a capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Debe informar a su médico si padece algún tipo de alergia o reacción exagerada a este medicamento.

Si anteriormente ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidina (un grupo de medicamentos contra el cáncer como fluorouracilo).

Si está embarazada o en periodo de lactancia.



- Si tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia).
- Si tiene enfermedades graves del hígado o de riñón.
- Si tiene una deficiencia conocida de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) involucrada en la eliminación del organismo del uracilo y de la tiamina.
- Si está siendo tratado o ha sido tratado en las últimas 4 semanas con brivudina, sorivudina o una clase similar de estas sustancias como parte del tratamiento para el herpes zoster (varicela o herpes).

No tome este medicamento si alguna de las situaciones anteriores aplica. Si usted no está seguro, consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Capecitabina Sandoz.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Capecitabina Sandoz

- Si padece problemas de hígado o riñón.
- Si padece o ha padecido problemas de corazón por ejemplo, un latido irregular del corazón o dolor en el pecho y espalda provocado por un esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre al corazón.
- Si padece enfermedades del cerebro (por ejemplo, cáncer que se ha extendido al cerebro, o daño en los nervios (neuropatía)).
- Si tiene desequilibrio del calcio (visto en los análisis de sangre).
- Si padece diabetes.
- Si debido a náuseas y vómitos no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo.
- Si tiene diarrea.
- Si está deshidratado o llega a deshidratarse.
- Si tiene desequilibrio de iones en sangre (desequilibrio de electrolitos, ver en análisis).
- Si tiene antecedentes de problemas en los ojos, ya que necesitará un seguimiento extra de sus ojos.
- Si tiene una reacción grave en la piel.

Deficiencia de DPD

La deficiencia de DPD, es una condición rara presente al nacer que no suele asociarse con problemas de salud, a menos que tome ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia no reconocida de DPD y toma Capecitabina Sandoz, puede padecer los efectos adversos graves mencionados en la sección 4. Posibles efectos adversos. Póngase en contacto inmediatamente con su médico si está preocupado por cualquiera de los efectos adversos o si padece cualquier efecto adverso no mencionado en el prospecto.

Capecitabina Sandoz contiene lactosa anhidra

Si su médico le ha comunicado que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Niños y adolescentes

Capecitabina Sandoz no está indicado en niños y adolescentes. No dar Capecitabina Sandoz a niños y adolescentes.



Uso de Capecitabina Sandoz y otros medicamentos

Es muy importante que informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, o plantas medicinales. Esto es muy importante, ya que si toma más de un medicamento a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos.

Tiene que ser muy cuidadoso si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para la gota (alopurinol).
- Medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (cumarina, warfarina).
- Algunos medicamentos antivirales (sorivudina y brivudina).
- Medicamentos para las convulsiones o temblores (fenitoína).
- Interferón alfa.
- Radioterapia y ciertos medicamentos usados para el tratamiento del cáncer (ácido folínico, oxaliplatino, bevacizumab, cisplatino, irinotecan).
- Medicamentos utilizados para tratar la deficiencia de ácido fólico.

Su médico le indicará qué medicamentos son seguros para ser utilizados junto con Capecitabina Sandoz. Puede que necesite ser monitoreado cuidadosamente si toma alguna de los medicamentos mencionados arriba o si deja de tomarlos.

Si no está seguro sobre si lo descrito anteriormente aplica a usted o no, por favor hable con su médico antes de iniciar el tratamiento con Capecitabina Sandoz.

Toma de Capecitabina Sandoz con alimentos y bebidas

Debe tomar Capecitabina Sandoz dentro de los 30 minutos después de haber comido.

Embarazo y lactancia

Antes de iniciar el tratamiento, debe informar a su médico si se encuentra embarazada, piensa que puede estarlo o pretende quedarse en estado. No debe tomar Capecitabina Sandoz si se encuentra embarazada o cree que puede estarlo. No debe dar de mamar al bebé si está tomando Capecitabina Sandoz. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Al tomar Capecitabina Sandoz puede sentirse mareado, con náuseas o cansado. Por lo tanto, es posible que Capecitabina Sandoz pueda afectar a su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

3. USO APROPIADO DE CAPECITABINA SANDOZ

Siga exactamente las instrucciones de administración de Capecitabina Sandoz indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Capecitabina Sandoz deberá ser recetada solamente por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.



Los comprimidos de Capecitabina Sandoz se deben **tragar enteros con agua y en los 30 minutos posteriores a la comida.**

Su médico le recetará una pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de Capecitabina Sandoz depende de su tamaño corporal basándose en su altura y su peso. La dosis habitual para adultos es de 1250 mg por cada metro cuadrado de superficie corporal, dos veces al día (mañana y noche).

Los comprimidos de Capecitabina Sandoz por lo general se administran durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de 7 días (en los cuales no se toma ningún comprimido). Este periodo de 21 días es un ciclo de tratamiento.

En combinación con otros medicamentos la dosis habitual en adultos puede ser de menos de 1250 mg/m² de superficie corporal, y puede ser necesario que tome los comprimidos durante un periodo de tiempo diferente (por ejemplo, todos los días, sin periodo de descanso).

Su médico le indicará que dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo necesita tomarla. Siga exactamente las instrucciones de administración de Capecitabina Sandoz indicadas por su médico.

Su médico puede indicarle que tome una combinación de comprimidos de 500 mg para cada dosis.

- Tome los comprimidos **por la mañana y por la noche**, según lo prescrito por su médico.
- Tome los comprimidos **antes de que hayan pasado 30 minutos después de haber terminado de desayunar o cenar.**
- Es importante que tome toda su medicación según se lo haya recetado su médico.

Si usa más Capecitabina Sandoz del que debe

Si toma más Capecitabina Sandoz del que debe, contacte con su médico lo antes posible y antes de tomar la dosis siguiente.

Podría padecer los siguientes efectos adversos si toma más capecitabina de la que debe: sensación de malestar, diarrea, inflamación o ulceraciones en los intestinos o en la boca, dolor y sangrado en el intestino o en el estómago, o depresión de la médula ósea (disminución de ciertos tipos de células sanguíneas).

Informe a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

Si olvidó tomar Capecitabina Sandoz

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. En su lugar, continúe su pauta posológica habitual y consúltelo con su médico.



Si interrumpe el tratamiento con Capecitabina Sandoz

La finalización del tratamiento con capecitabina no produce efectos adversos. En caso que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (conteniendo por ejemplo acenocumarol), la finalización del tratamiento con Capecitabina Sandoz puede requerir que su médico ajuste las dosis del anticoagulante.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Capecitabina Sandoz puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Capecitabina Sandoz inmediatamente y póngase en contacto con su médico si aparecen algunos de estos síntomas:

- Diarrea: si tiene un incremento de 4 o más deposiciones con respecto a sus deposiciones normales de cada día o tiene diarrea nocturna.
- Vómito: si vomita más de una vez en un período de 24 horas.
- Náuseas: si pierde el apetito y la cantidad de alimento que toma cada día es mucho menos de lo habitual.
- Estomatitis: si tiene dolor, enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y / o garganta.
- Reacción cutánea en las manos y pies: si tiene dolor, hinchazón y enrojecimiento u hormigueo de manos y/o pies.
- Fiebre: si tiene una temperatura de 38°C o superior.
- Infección: si tiene signos de infección causada por bacterias o virus, o de otros organismos.
- Dolor en el pecho: si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.
- Síndrome de Steven-Johnson: si tiene erupciones rojas o moradas dolorosas que se propagan y ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (por ejemplo boca y labios), en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (por ejemplo bronquitis) y/o fiebre.

Detectados a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 o 3 días de dejar el fármaco.

No obstante, si estos efectos adversos continúan, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Puede que su médico le aconseje reanudar el tratamiento con una dosis más baja.

Además de lo anterior, cuando Capecitabina Sandoz se usa solo, los efectos adversos más frecuentes que pueden afectar a más de 1 persona de cada 10 son:

- Dolor abdominal.
- Sarpullido, piel seca o con picazón.
- Cansancio, fatiga.



- Pérdida de apetito (anorexia).

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, **contacte siempre a su médico inmediatamente** cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o cesar temporalmente el tratamiento con Capecitabina Sandoz. Esto ayudará a reducir la probabilidad de que el efecto adverso continúe o llegue a ser grave.

Otros efectos adversos son:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Herpes labial o infecciones por otros herpes. Infecciones respiratorias (nariz, garganta, vías respiratorias, pulmones)
- Disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (análisis).
- Deshidratación, disminución del apetito, pérdida de peso.
- Falta de sueño (insomnio), depresión.
- Dolor de cabeza, somnolencia, vértigo, sensación rara en la piel (sensación de hormigueo o entumecimiento), alteraciones del gusto.
- Irritación ocular, aumento del lagrimeo, enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis).
- Inflamación y/o dolor de las venas (tromboflebitis).
- Dificultad para respirar, hemorragias nasales, tos, moqueo nasal.
- Sangrado intestinal, constipación, dolor en la parte superior del abdomen, indigestión, gases (aumento de flatulencias), sequedad de boca.
- Infecciones pulmonares o de las vías respiratorias (por ejemplo neumonía o bronquitis).
- Herpes labial o infecciones por otros herpes.
Sarpullidos en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón (prurito), cambio de color de la piel, erupciones, pérdida de la piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas.
- Dolor en las articulaciones, o en las extremidades, pecho o espalda.
- Fiebre, hinchazón de las piernas, sensación de malestar, dolor en el tórax.
- Problemas con la función del hígado (visto en los análisis de sangre) y aumento de bilirrubina en sangre (excretada por el hígado).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel o debajo de ella, infección en la nariz y garganta, infecciones por hongos (incluyendo los de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales.
- Tumorción del tejido graso de la piel (lipomas).
- Disminución de las células sanguíneas incluido las plaquetas (visto en los análisis) acompañado o no de fiebre
- Alteración de análisis de coagulación.
- Alergias.
- Diabetes, disminución de potasio en sangre, alteración del apetito, malnutrición, incremento de triglicéridos en sangre.
- Estado de confusión, ataques de pánico, depresión, disminución del deseo sexual.



- Dificultad o imposibilidad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastorno del equilibrio, desmayo, daño y/o dolor en los nervios (neuropatía) y alteraciones sensoriales.
- Disminución de la visión, visión borrosa o doble.
- Vértigos, dolor de oídos.
- Latidos irregulares del corazón y palpitaciones (arritmias), dolor de pecho y ataque al corazón (infarto).
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas (dolor intenso dentro de las piernas), presión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías (brazos, piernas), manchas moradas en la piel.
- Dolor torácico o dificultad para respirar por formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), o colapso pulmonar
- Tos con sangre
- Falta de aire
- Dolor abdominal producido por una obstrucción intestinal, acumulación de líquido, inflamación del intestino, del estómago o del esófago,
- Sensación de malestar abdominal, dolor al tragar, acidez (reflujo de los alimentos desde el estómago), colitis, sangre en las heces.
- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y de los ojos).
- Úlceras y ampollas en la piel, reacción de la piel con la luz del sol, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara, irritación de la piel con la radioterapia.
- Hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor de huesos, debilidad o rigidez muscular.
- Dolor de espalda por acumulación de líquido en los riñones, aumento de la frecuencia de la micción durante la noche, incontinencia, sangre en la orina, aumento de creatinina en sangre (signo de disfunción renal).
- Sangrado inhabitual de la vagina.
- Hinchazón (edema), fiebre, escalofríos y rigidez.

Algunos de estos efectos adversos son más frecuentes cuando Capecitabina Sandoz se utiliza con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer. Otros efectos adversos observados son los siguientes:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento de azúcar en sangre.
- Dolor neuropático.
- Dolor ocular.
- Ansiedad.
- Trastornos del sueño.
- Zumbido en los oídos (tinnitus), pérdida de audición.
- Inflamación de las venas.
- Hipo, cambio en la voz.
- Dolor o sensación alterada/anormal en la boca, dolor en la mandíbula.
- Sudoración, sudores nocturnos.
- Espasmos musculares.
- Dificultad o dolor para orinar, sangre o proteínas en la orina (análisis).



- Moretones o reacciones en el lugar de la inyección (causadas por los medicamentos administrados en inyección al mismo tiempo).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Estrechamiento u obstrucción del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal), fallo hepático.
- Inflamación que conduce a la disfunción u obstrucción de bilis (hepatitis colestásica)
- Cambios específicos en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QT).
- Ciertos tipos de arritmias (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia).
- Inflamación de los ojos que causa dolor ocular y posibles problemas de visión.
- Inflamación de la piel que causa manchas rojas escamosas debido a una enfermedad del sistema inmunológico.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas)

- Reacciones graves en la piel tales como erupciones en la piel, úlceras y ampollas que puedan implicar úlceras en la boca, nariz, genitales, manos, pies y ojos (ojos rojos e hinchados).

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE CAPECITABINA SANDOZ

Conservar a temperatura menor a 30° C.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina..... 500,0 mg
Excipientes: Lactosa 46 mg; celulosa 21 mg; croscarmelosa sódica 20 mg; hipromelosa 27,92 mg; estearato de magnesio 12 mg; talco 5,63 mg; dióxido de titanio 5,34 mg; óxido de hierro rojo E172 0,11 mg.

Presentaciones

Envases con 30 comprimidos recubiertos (3 blíster con 10 unidades),
Envases con 50 comprimidos recubiertos (5 blíster con 10 unidades),
Envases con 60 comprimidos recubiertos (6 blíster con 10 unidades),
Envases con 120 comprimidos recubiertos (12 blíster con 10 unidades).

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.



Certificado N° _____

Elaborado en:

Hetero Labs Ltd.

Unit 6, APIIC Formulation SEZ, S. N°410 & 411,
Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District,
Andhra Pradesh, India

Importado por:

Sandoz S.A.

Domingo de Acassuso 3780

Olivos (B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:
0800-555-2246 (OPCION 2).

Fecha de última revisión: Junio 2016. CDS (01/2014). Aprobado por Disposición N° _____



*Firma
Digital*

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BARROCA GIL Vanina Lorena
CUIL 27258750603



PROYECTO DE PROSPECTO

Capecitabina Sandoz Capecitabina Sandoz 500 mg Comprimidos recubiertos

Industria India

Venta bajo receta archivada

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina..... 500,0 mg
Excipientes: Lactosa 46 mg; celulosa 21 mg; croscarmelosa sódica 20 mg; hipromelosa 27,92 mg; estearato de magnesio 12 mg; talco 5,63 mg; dióxido de titanio 5,34 mg; óxido de hierro rojo E172 0,11 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES

Capecitabina Sandoz está indicada para el tratamiento adyuvante post quirúrgico, en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).

Capecitabina Sandoz está indicada como tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Capecitabina Sandoz está indicada en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

Capecitabina Sandoz también está indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, luego del fallo de la terapia con taxanos y a un esquema quimioterápico que incluya una antraciclina o para pacientes para los que no esté indicada la terapia posterior con antraciclina.

Capecitabina Sandoz en combinación con docetaxel está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, después del fracaso previo de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

CARACTERISTICAS/PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: citostático (antimetabolito).

Código ATC: L01BC06.

Acción farmacológica

La capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrada por vía oral, actúa como un precursor del citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina se activa a través de varios pasos enzimáticos (ver Propiedades farmacocinéticas). La enzima responsable de la conversión final a 5-FU, la timidina fosforilasa (ThyPasa), se encuentra en tejidos tumorales así como en tejidos normales, aunque con niveles generalmente más bajos. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto sinérgico en



combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación de la timidina fosforilasa producida por el docetaxel.

Existen pruebas de que el metabolismo de 5-FU por vía anabólica bloquea la reacción de metilación del ácido desoxirribonucleico hacia el ácido timidílico, por ello interfiere con la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN). La incorporación del 5-FU también conduce a la inhibición del ARN y síntesis proteica. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto de 5-FU puede crear una deficiencia de timidina que provoca un crecimiento no equilibrado y la muerte celular. Los efectos de la privación del ADN y el ARN se acentúan en las células que proliferan más rápidamente y que metabolizan 5-FU con mayor velocidad.

Cáncer de colon y colorrectal

Terapia adyuvante con capecitabina en monoterapia en cáncer de colon

Los datos provenientes de un ensayo clínico Fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado realizado en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de capecitabina para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU/leucovorina (LV) intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad. En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global de capecitabina versus 5-FU/LV dieron unos índices de riesgo similares. En un análisis multivariable, se demostró la superioridad de capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se pre-especificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembriogénico (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, capecitabina demostró ser superior a 5-FU/LV en términos de supervivencia libre de progresión así como en términos de supervivencia global.

Terapia combinada adyuvante, para el cáncer de colon

Los datos de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico y controlado, en pacientes con cáncer de colon estadio III (Estadio C de Dukes) avalan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En el análisis primario de SLE en población por intención de tratar, capecitabina en combinación con oxaliplatino mostró ser significativamente superior a 5-FU/LV. El análisis del objetivo secundario de sobrevida libre de recaídas (SLR) avala estos resultados a favor de capecitabina en combinación con oxaliplatino frente a 5-FU/LV. Capecitabina en combinación con oxaliplatino mostró una tendencia hacia una sobrevida general (SG) superior. En la población por intención de tratar, el porcentaje de abandonos debido eventos adversos fue mayor en el brazo del tratamiento combinado de capecitabina con oxaliplatino que en el brazo de tratamiento con 5FU/LV.

Monoterapia con capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico

Los datos provenientes de dos ensayos clínicos Fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados apoyan el uso de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos ensayos, los índices de respuesta global



objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de investigador) fueron significativamente mayores para capecitabina versus régimen Mayo LV/5-FU. Actualmente no se dispone de datos comparativos de capecitabina en monoterapia en cáncer colorrectal con regímenes de combinación en primera línea.

Terapia de combinación en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico

Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico.

En la comparación global realizada sobre la población de pacientes aptos y sobre la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad en términos de supervivencia libre de progresión de los brazos que contenían capecitabina en combinación con oxaliplatino frente a los brazos que contenían FOLFOX-4. Los resultados indican que capecitabina en combinación con oxaliplatino es equivalente a FOLFOX-4 en términos de supervivencia global. Se realizó un análisis exploratorio pre especificado comparando capecitabina en combinación con oxaliplatino + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab. En esta comparación por subgrupos de tratamiento, capecitabina en combinación con oxaliplatino + bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en términos de supervivencia libre de progresión. Sin embargo, el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento no confirmó los resultados del análisis general de supervivencia libre de progresión y del análisis de supervivencia global. Aunque los análisis de sensibilidad muestran que las diferencias en los esquemas de régimen y el momento de la evaluación del tumor influyen en el análisis de la supervivencia libre de progresión durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

Los datos de un ensayo fase III controlado y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a una dosis inicial de 1000 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecan cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo fase II controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina a la dosis inicial de 800 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecan y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Terapia de combinación en el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico

Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico.

Cáncer gástrico avanzado

Los resultados de un ensayo clínico fase III multicéntrico, aleatorizado, controlado en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado.



Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de la supervivencia global de la capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU y del oxaliplatino frente a los regímenes basados en cisplatino.

Capecitabina también se ha utilizado en combinación con oxaliplatino para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Los ensayos con capecitabina en monoterapia indican que capecitabina tiene actividad en el cáncer gástrico avanzado.

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico avanzado: meta-análisis

Un meta-análisis de seis ensayos clínicos apoya la utilización de capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto indica que los regímenes que contienen capecitabina son superiores a los regímenes que contienen 5-FU.

Cáncer de mama

Terapia combinada con capecitabina y docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico:

Los datos provenientes de un estudio clínico Fase III, controlado, multicéntrico, aleatorizado, apoyan el uso de capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado a metastásico después del fracaso de la terapia citotóxica que incluya una antraciclina.

La supervivencia resultó significativamente mayor en la rama de tratamiento combinado con capecitabina + docetaxel. Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fueron significativamente mayores (capecitabina + docetaxel) versus (docetaxel sólo). El tiempo hasta progresión de la enfermedad fue significativamente superior en el brazo tratado con la combinación capecitabina + docetaxel.

Monoterapia con capecitabina después del fracaso con taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esté indicada

Los datos provenientes de dos estudios clínicos Fase II multicéntricos apoyan el empleo de capecitabina en monoterapia para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a los taxanos ni a un régimen de quimioterapia con antraciclinas o que no puedan ser tratados posteriormente con antraciclinas.

Todas las indicaciones

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se demostró que los pacientes tratados con Capecitabina Sandoz que desarrollaron el síndrome mano-pie tuvieron una mayor supervivencia global comparada con los pacientes que no desarrollaron el síndrome mano-pie.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de capecitabina ha sido evaluada con dosis de 502 a 3514 mg/m²/día. Los parámetros de capecitabina, 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) medidos el día 1 y 14 fueron similares. Sin embargo, el área bajo la curva (ABC) de 5-FU



resulto un 30-35% superior el día 14. La reducción de dosis de capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU de forma mayor que la proporción de dosis, debida a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción

Tras la administración oral, la capecitabina se absorbe como molécula intacta de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con los alimentos reduce la velocidad de absorción de la capecitabina pero sólo modifica mínimamente el valor de ABC de 5'-DFUR y del ABC del metabolito subsiguiente, 5-FU. A la dosis de 1250 mg/m² en el día 14 administrada después de tomar alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max} en µg/ml) para capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fueron 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 y 5.46 respectivamente. El tiempo para las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max} en horas) fue 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 y 3.34. Los valores del ABC_{0-∞} en µg.h/ml fueron 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 y 36.3.

Distribución

Los estudios in vitro con plasma humano han revelado que la capecitabina, el 5'-DFCR, el 5'-DFUR y el 5-FU se unen a las proteínas, sobre todo a la albúmina, en un 54%, 10%, 62% y 10%, respectivamente.

Biotransformación

La capecitabina es metabolizada primeramente por la carboxilesterasa hepática a 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. La activación catalítica posterior de 5'-DFUR tiene lugar mediante la timidina fosforilasa (ThyPase). Las enzimas que intervienen en la activación catalítica se localizan en los tejidos tumorales pero también se encuentran en los tejidos sanos, pero normalmente en niveles más bajos. La biotransformación enzimática secuencial de capecitabina a 5-FU conduce a concentraciones más altas dentro de los tejidos tumorales. En el caso de tumores colorrectales, la generación de 5-FU está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral. Después de la administración oral de capecitabina a pacientes con cáncer colorrectal, la relación entre concentración de 5-FU en los tumores colorrectales y los tejidos adyacentes fue 3,2 (osciló de 0,9 a 8,0). La relación de concentración de 5-FU en tumor frente a plasma fue 21,4 (osciló de 3,9 a 59,9, n=8), mientras que la relación entre los tejidos sanos y plasma fue 8,9 (osciló de 3,0 a 25,8, n=8). La actividad de la timidina fosforilasa fue medida y se encontró que era 4 veces más alta en el tumor colorrectal primario que en el tejido normal adyacente. De acuerdo con los estudios inmunohistoquímicos, la timidina fosforilasa está localizada en mayor medida en las células del estroma tumoral.

Posteriormente el 5-FU se cataboliza por el enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (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 dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia de DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina (ver Contraindicaciones y Advertencias).



Eliminación

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$ en horas) de capecitabina, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 y 3.23 respectivamente. Esta sustancia y sus metabolitos se excretan básicamente por orina: el 95,5% de la dosis administrada de capecitabina es detectada en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es de FBAL (alfa-fluoro-beta-alanina), que representa el 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada es excretada en la orina como sustancia inalterada.

Terapia en combinación

Los ensayos fase I para evaluar el efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel y viceversa mostró que no existe efecto de capecitabina sobre la farmacocinética de docetaxel o paclitaxel (C_{max} y ABC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

Poblaciones especiales

Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población tras el tratamiento con capecitabina de pacientes con cáncer colorrectal a dosis de 1250 mg/m² dos veces al día. El sexo, presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, el índice de Karnofsky, la bilirrubina total, la albúmina sérica, ASAT y ALAT no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Pacientes de edad avanzada

En base a los análisis de farmacocinética en la población, que incluyeron pacientes con un amplio rango de edades (27 a 86 años) e incluyó 234 (46%) de pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años, la edad no influyó la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. El ABC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el ABC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

Insuficiencia hepática debida a metástasis hepática:

Según un estudio farmacocinético realizado en pacientes cancerosos 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.

Insuficiencia renal

En base a un estudio de farmacocinética en pacientes cancerosos con insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia que exista un efecto del clearance de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el clearance de creatinina tiene influencia sobre la exposición sistémica a 5'-DFUR (35% de incremento en el ABC cuando el clearance de creatinina disminuye el 50%) y a FBAL (114% aumento del ABC cuando el clearance de creatinina disminuye el 50%). FBAL es un metabolito sin actividad antiproliferativa.

Factores étnicos



Tras la administración oral de 825 mg/m² de capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses tuvieron una C_{max} inferior, y un ABC menor de capecitabina que los pacientes caucásicos. Los pacientes japoneses tuvieron también una C_{max} inferior y un ABC menor de FBAL que los pacientes caucásicos. Se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se observaron diferencias significativas en la exposición a otros metabolitos (5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU).

POSOLOGIA -DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACION

Capecitabina Sandoz solamente debe ser prescrita por un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos. Los comprimidos de Capecitabina Sandoz se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Capecitabina Sandoz de 1.250 mg/m² y 1.000 mg/m² se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología

Monoterapia

Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de Capecitabina Sandoz cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1250 mg/m² administrados dos veces al día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de un período de descanso de siete (7) días. La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

Tratamiento en combinación

Cáncer de colon, colorrectal y gástrico

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial recomendada de Capecitabina Sandoz debe reducirse a 800 – 1000 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m² dos veces al día cuando se administra de forma continuada.

En la combinación con irinotecan, la dosis inicial recomendada es 800 mg/m² cuando se administra dos veces al día durante 14 días, seguido de un periodo de descanso de 7 días y en combinación en el día 1 con 200 mg/m² de irinotecan. La inclusión de bevacizumab en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de Capecitabina Sandoz. La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye sobre la dosis inicial de Capecitabina Sandoz.

Para aquellos pacientes que reciban Capecitabina Sandoz en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con el prospecto de cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino.

Para aquellos pacientes que reciban Capecitabina Sandoz en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con el prospecto 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 Sandoz en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1250 mg/m², 2 veces por día durante 14 días, seguido de 1 semana de descanso, asociado con 75 mg/m² de docetaxel en infusión IV de 1 hora cada 3 semanas. En estos pacientes debe administrarse previamente la premedicación señalada en la información de docetaxel.

Tabla 1. Cálculo de la dosis estándar y reducida de Capecitabina Sandoz según la superficie corporal para un nivel de dosis inicial de 1250 mg/m².

Superficie corporal (m ²)	Nivel de dosis de 1250 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1250 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o 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
	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabla 2. Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina Sandoz de 1000 mg/m².

Superficie corporal (m ²)	Nivel de dosis de 1000 mg/m ² (dos veces al día)				
	Dosis completa 1000 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o 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
	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Ajustes posológicos durante el tratamiento

Generales

Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente respecto a la toxicidad. La toxicidad causada por la Capecitabina Sandoz 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. 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 Sandoz sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Capecitabina Sandoz no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad:

Tabla 3. Pauta de Reducción de Dosis de Capecitabina Sandoz (Ciclo de 3 semanas o Tratamiento Continuo).

Grados de toxicidad*	Cambios de dosis durante un ciclo de tratamiento	Ajuste de la dosis para el siguiente ciclo/dosis (% de la dosis inicial)
Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1ra. aparición	Interrumpir hasta volver al grado 0-1	100%
2da. aparición	Interrumpir hasta volver al grado 0-1	75%
3ra. aparición	Interrumpir hasta volver al grado 0-1	50%
4ta. aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	No aplica
Grado 3		
1ra. aparición	Interrumpir hasta volver al grado 0-1	75%
2da. aparición	Interrumpir hasta volver al grado 0-1	50%
3ra. aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	No aplica
Grado 4		
1ra. aparición	Suspender definitivamente el tratamiento, o si el médico considera que es mejor para el paciente continuar, interrumpir hasta volver al grado 0-1	50%
2da. aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	No aplica

* Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute 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 US National Cancer Institute, versión 4.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver Precauciones y Advertencias.

Hematología

Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuento de trombocitos $< 100 \times 10^9/L$ no deberán ser tratados con Capecitabina Sandoz. 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 $1,0 \times 10^9/L$ o que el recuento de plaquetas cae por debajo de $75 \times 10^9/L$, se debe interrumpir el tratamiento con Capecitabina Sandoz.

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

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina Sandoz en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos se deben realizar de acuerdo a la tabla 3 anterior para Capecitabina Sandoz y conforme a lo indicado en su prospecto para el(los) otro(s) medicamento(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a Capecitabina Sandoz o a otro(s) medicamento(s), entonces la administración de todo el tratamiento se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los medicamentos.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con Capecitabina Sandoz, se debe continuar el tratamiento con Capecitabina Sandoz y se debe ajustar la dosis del otro medicamento de acuerdo a lo indicado en su prospecto.

Si el tratamiento con el(los) otro(s) medicamento(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con Capecitabina Sandoz cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con Capecitabina Sandoz.

Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina Sandoz de forma continua en combinación con otros medicamentos

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina Sandoz de forma continua en combinación con otros medicamentos se deben realizar según lo indicado en la tabla 3 para Capecitabina Sandoz y de acuerdo a lo indicado en su prospecto para el(los) otro(s) medicamento(s).

Ajustes posológicos para poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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



Capecitabina Sandoz 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 (clearance de creatinina 30-50 ml/min) a nivel basal, se recomienda una reducción del 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m² de Capecitabina Sandoz. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m².

En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 51-80 ml/min) no se recomienda un ajuste de la dosis inicial. Se recomienda un monitoreo cuidadoso y una rápida interrupción del tratamiento si los pacientes desarrollan eventos adversos de grados 2, 3 o 4 durante el tratamiento con ajustes subsecuentes de la dosis según la tabla 3. Si durante el tratamiento el clearance de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Capecitabina Sandoz. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también la sección siguiente "Pacientes de edad avanzada").

Pacientes de edad avanzada

Durante el tratamiento con Capecitabina Sandoz en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes \geq 60 años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando Capecitabina Sandoz se utilizó en combinación con otros medicamentos los pacientes de edad avanzada (\geq 65 años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 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 grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años (ver Propiedades farmacológicas). Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de Capecitabina Sandoz al 75% (950 mg/m² dos veces al día). Si no se observa toxicidad en pacientes \geq 60 años tratados con una dosis inicial reducida de Capecitabina Sandoz en combinación con docetaxel, la dosis de Capecitabina Sandoz podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² dos veces al día.

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

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para Capecitabina Sandoz en la población pediátrica para las indicaciones de cáncer de colon, colorrectal, gástrico y de mama.



Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad conocida a capecitabina, al 5-fluorouracilo o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Durante el embarazo y lactancia.
- Pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia severas.
- Insuficiencia hepática severa.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor de 30 ml/min).
- Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.
- Si existen contraindicaciones a cualquiera de los medicamentos del régimen combinado, no se deberá utilizar ese medicamento.

ADVERTENCIAS

Efectos tóxicos que limitan la dosis: incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la interrupción permanente del tratamiento, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

Diarrea: Capecitabina Sandoz puede inducir diarrea, en ocasiones severa. Los pacientes con diarrea severa deben ser controlados cuidadosamente y se les deberá administrar líquidos y electrolitos en caso de evidenciarse deshidratación. Se pueden utilizar tratamientos antidiarreicos estándares (ej. Loperamida). El Instituto Nacional del Cáncer de Canadá define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, a la diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y a la diarrea de grado 4 como un aumento ≥ 10 deposiciones por día o abundante deposición sanguinolenta o la necesidad de apoyo parenteral. Las dosis subsiguientes de Capecitabina Sandoz deben ser reducidas según sea necesario.

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. La deshidratación puede causar una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente o cuando Capecitabina Sandoz se da concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos conocidos. La insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación, puede ser potencialmente mortal. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con Capecitabina Sandoz 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.



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 o 3, se debe interrumpir la administración de Capecitabina Sandoz 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 Sandoz deben disminuirse. Cuando Capecitabina Sandoz y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino.

Cardiotoxicidad: Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma (incluyendo casos muy raros de prolongación del intervalo QT). Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con Capecitabina Sandoz se han descrito arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación ventricular, torsade de pointes y bradicardia), angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca importante, arritmias y angina de pecho.

Hipo o hipercalcemia: se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina Sandoz. Se debe tener precaución en pacientes con hipo o hipercalcemia preexistentes.

Enfermedad del sistema nervioso central o periférico: Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, p.ej. metástasis cerebrales o neuropatía.

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 con Capecitabina Sandoz.

Anticoagulación con derivados de cumarina: Los resultados de un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por Capecitabina Sandoz del sistema isoenzimático del citocromo P-450, 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con Capecitabina



Sandoz y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante.

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): Raramente, se ha asociado con el 5-FU una toxicidad grave e inesperada por una deficiencia en la actividad del DPD, (por ejemplo estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad). No se puede excluir ya que existe una relación entre los niveles bajos de DPD y el aumento de efectos tóxicos y potencialmente graves del 5-FU.

Los pacientes con probada deficiencia de DPD no deben ser tratados con Capecitabina Sandoz. En pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con Capecitabina Sandoz, pueden sufrir toxicidades potencialmente mortales, como una sobredosis aguda (ver Reacciones adversas). En caso de una toxicidad aguda de grado 2-4, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente hasta que se resuelva la toxicidad observada. Una interrupción permanente se debe considerar basada en la evaluación clínica del inicio, duración y gravedad de la toxicidad que se ha observado.

Complicaciones oftalmológicas: Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar complicaciones oftalmológicas, tales como queratitis y trastornos de la córnea, sobre todo si tienen antecedentes de trastornos oculares. Se debe iniciar el tratamiento de los trastornos oculares cuando se considere clínicamente apropiado.

Reacciones cutáneas severas: Capecitabina Sandoz puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento con Capecitabina Sandoz en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

PRECAUCIONES

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interacción con otros medicamentos

Sustratos del citocromo P-450 2C9: Aparte de la warfarina, no hay interacciones entre medicamentos en los estudios formales que se han llevado a cabo entre la Capecitabina Sandoz y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener especial cuidado cuando se co-administra Capecitabina Sandoz y el sustrato 2C9 (por ejemplo la fenitoína).

Anticoagulantes derivados de la cumarina: Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con Capecitabina Sandoz 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 Sandoz y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Capecitabina Sandoz. Los resultados de un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, indican que la Capecitabina Sandoz inhibe la isoenzima 2C9, pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de la cumarina



concomitantemente con Capecitabina Sandoz deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

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 Sandoz con fenitoína. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína en forma simultánea con Capecitabina Sandoz para detectar un aumento de la concentración plasmática de fenitoína.

Ácido fólico: Un estudio de combinación con Capecitabina Sandoz y ácido fólico (leucovorina) mostró que el ácido fólico no tuvo efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina Sandoz y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólico alteró la farmacodinamia de Capecitabina Sandoz y su toxicidad puede ser incrementada por el ácido fólico: la dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina Sandoz sola empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² por día, mientras que es de sólo 2000 mg/m² por día cuando se combina con ácido fólico (30 mg, dos veces por día por vía oral).

Sorivudina y análogos: Se ha descrito una interacción medicamento-medicamento clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidina deshidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, Capecitabina Sandoz no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la briduvina. 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 Sandoz.

Antiácidos: Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de Capecitabina Sandoz. Se observó un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de Capecitabina Sandoz 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 Sandoz.

Interferón alfa: Cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m² por día), la DMT de Capecitabina Sandoz fue de 2000 mg/m² por día, mientras que fue de 3000 mg/m² por día cuando se empleó Capecitabina Sandoz sola.

Radioterapia: La dosis máxima tolerada (DMT) de Capecitabina Sandoz en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² por día, mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la DMT es de 2000 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: Cuando se administró Capecitabina Sandoz en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a Capecitabina Sandoz 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 Sandoz o sus metabolitos.

Interacción con alimentos

En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar Capecitabina Sandoz 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 Capecitabina Sandoz con alimentos. La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de Capecitabina Sandoz.

Carcinogénesis – Mutagénesis – Trastornos de fertilidad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de Capecitabina Sandoz a macacos de Java y ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfóide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con Capecitabina Sandoz toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La Capecitabina Sandoz no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (p.ej. prolongación de los intervalos PR y QT) en macacos de Java tras la administración intravenosa (100 mg/kg) pero no así tras la administración oral repetida (1379 mg/m²/día).

Un estudio de carcinogenicidad de dos años realizado en ratones no ha evidenciado carcinogenicidad con Capecitabina Sandoz.

Durante los estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con Capecitabina Sandoz; sin embargo, este efecto revertió después de un descanso terapéutico. Además, durante un estudio de 13 semanas, aparecieron cambios degenerativos y atróficos en los órganos reproductores de los ratones macho; no obstante, estos efectos fueron reversibles después de un descanso terapéutico.

En los estudios sobre embriotoxicidad y teratogenia efectuados en ratones se observó un incremento en las reabsorciones fetales y en la teratogenia que guardaba relación con la dosis. A altas dosis se observaron abortos y muertes embrionarias en los monos, pero ningún signo de teratogenia.

Capecitabina Sandoz no fue mutagénica in vitro para bacterias (test de Ames) o células de mamífero (ensayo de mutación génica V79/HPRT de hámster Chino). No obstante, como ocurre con otros análogos de los nucleósidos (ej: 5-FU), la Capecitabina Sandoz mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (in vitro) y una tendencia positiva en los tests de micronúcleo de médula ósea murina (in vivo).

Insuficiencia hepática



En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de Capecitabina Sandoz en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de Capecitabina Sandoz en caso que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $>3,0$ x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de $> 2,5$ x ULN. El tratamiento con Capecitabina Sandoz en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0$ x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5$ x ULN.

Insuficiencia renal

La incidencia de reacciones adversas de grados 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal.

Como este medicamento contiene lactosa como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa (Lapp lactasa) o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar Capecitabina Sandoz.

Fertilidad – embarazo y lactancia

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil para evitar el embarazo mientras son tratadas con Capecitabina Sandoz. Durante el tratamiento se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Capecitabina Sandoz, esta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto.

Fertilidad

No hay datos sobre Capecitabina Sandoz y su impacto en la fertilidad. En los estudios pivotaes de Capecitabina Sandoz se incluyeron mujeres en edad fértil y hombres, sólo si estaban de acuerdo en utilizar un método aceptable del control de la natalidad para evitar el embarazo durante el estudio y durante un período razonable después de finalizar éste.

En estudios en animales se han observado efectos en la fertilidad.

Embarazo

No existen estudios sobre Capecitabina Sandoz en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que Capecitabina Sandoz puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de Capecitabina Sandoz produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina Sandoz está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la sustancia se excreta en la leche materna humana.

En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de Capecitabina Sandoz y sus metabolitos en la leche. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con Capecitabina Sandoz.



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Capecitabina Sandoz sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Capecitabina Sandoz puede causar mareos, fatiga y náuseas.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad global de Capecitabina Sandoz se basa en los datos de más de 3000 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o con capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Los perfiles de seguridad de capecitabina en monoterapia son comparables en las poblaciones con cáncer de mama metastásico, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAMs) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de capecitabina se enumeran en la tabla 4 para capecitabina administrada en monoterapia y en la tabla 5 para capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en Monoterapia

En la tabla 4 se incluyen las RAMs asociadas con el uso de capecitabina en monoterapia basadas en un análisis combinado de los datos de seguridad de los tres principales ensayos clínicos que incluyeron a más de 1900 pacientes. Las RAMs se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

Tabla 4. Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>
Infecciones e infestaciones	(Ninguna)	Infección por herpes, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio inferior.	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe, Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Absceso dental.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl.	(Ninguna)	(Ninguna)	Lipoma.

Quistes y pólipos)			
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	(Ninguna)	Neutropenia, anemia.	Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (INR)/ Tiempo prolongado de protrombina
Trastornos del sistema inmune	(Ninguna)	(Ninguna)	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación, disminución del apetito, disminución del peso.	Diabetes, hipopotasemia, alteración del apetito, malnutrición, hipertrigliceridemia.
Trastornos psiquiátricos	(Ninguna)	Insomnio, depresión.	Estado de confusión, ataque de pánico, humor deprimido, disminución de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	(Ninguna)	Disgeusia, vértigo, cefalea, parestesia, letargia.	Afasia, alteración de la memoria, ataxia, síncope, trastorno del equilibrio, trastornos sensoriales, neuropatía periférica.
Trastornos oculares	(Ninguna)	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, diplopía
Trastornos del oído y laberinto	(Ninguna)	(Ninguna)	Vértigo, dolor de oídos.
Trastornos cardíacos	(Ninguna)	(Ninguna)	Angina inestable, angina de pecho, isquemia miocárdica, fibrilación atrial, arritmia, taquicardia, taquicardia sinusal, palpitaciones.
Trastornos vasculares	(Ninguna)	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	(Ninguna)	Disnea, epistaxis, tos, rinores.	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos, dolor abdominal.	Hemorragia gastrointestinal, Estreñimiento, Dolor en el tracto superior del abdomen, Dispepsia, Flatulencia, Sequedad de boca.	Obstrucción intestinal, Ascitis, Enteritis, Gastritis, Disfagia, Dolor abdominal inferior, Esofagitis, Malestar abdominal, Reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces
Trastornos hepatobiliares	(Ninguna)	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.	Rash, alopecia, eritema, sequedad de la piel, prurito, hiperpigmentación de la	Ampollas, Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de fotosensibilidad, Eritema

		piel, rash macular, descamación cutánea, dermatitis, alteración de la pigmentación, alteración ungueal.	palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hipersensibilización a la radiación.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	(Ninguna)	Dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia.	Hinchazón de las articulaciones, Dolor de huesos, Dolor facial, Rigidez musculoesquelética, Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	(Ninguna)	(Ninguna)	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina Sanguínea
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	(Ninguna)	(Ninguna)	Hemorragia vaginal
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga, astenia	Pirexia, edema periférico, malestar, dolor torácico.	Edema, escalofríos, sintomatología gripal, rigidez, aumento de la

Capecitabina en terapia de combinación

La tabla 5 recoge aquellas reacciones adversas asociadas con el uso de capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones basadas en los datos de seguridad de más de 3000 pacientes. Las reacciones adversas se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuente o Frecuente) en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos y que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con capecitabina en monoterapia (ver tabla 5). Las reacciones adversas poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de capecitabina concuerdan con las RAMs notificadas con capecitabina en monoterapia o notificadas con capecitabina en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en la literatura y/o en el prospecto correspondiente).

Algunas de las RAMs son reacciones observadas frecuentemente con el medicamento de combinación (por ejemplo neuropatía periférica sensitiva con docetaxel u oxaliplatino, hipertensión con bevacizumab); sin embargo no se debe excluir un agravamiento con la terapia de capecitabina.

Tabla 5. Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación que difieren de las observadas con capecitabina en monoterapia o que se han observado con una mayor frecuencia en comparación con capecitabina en monoterapia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados
Infecciones e infestaciones	(Ninguna)	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, *Infección, Herpes oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	*Neutropenia, *Leucopenia, *Anemia, *Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, *Neutropenia febril



Trastornos del sistema inmune	(Ninguna)	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia
Trastornos psiquiátricos	(Ninguna)	Alteraciones del sueño, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia y disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva, Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia
Trastornos oculares	Aumento de lagrimeo	Trastornos visuales, sequedad de ojos, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa
Trastornos del oído y laberinto	(Ninguna)	Zumbido en los oídos, Hipoacusia
Trastornos cardíacos	(Ninguna)	Fibrilación atrial, Isquemia cardíaca / Infarto
Trastornos vasculares	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaramiento, Flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, Dispepsia	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, 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	(Ninguna)	Alteración de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, Alteración ungueal	Hiperhidrosis, Rash eritematoso, Urticaria, Sudores nocturnos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	(Ninguna)	Hematuria, Proteinuria, Disminución del clearance renal de creatinina, Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia, Debilidad, Letargia, Intolerancia a la temperatura	Inflamación de las mucosas, Dolor en las extremidades, Dolor, Escalofríos, Dolor torácico, Sintomatología gripal, Fiebre, Reacciones relacionadas con la perfusión, Reacción en el lugar de la inyección, Dolor en el lugar de la infusión, Dolor en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	(Ninguna)	Contusión.

*Para el cálculo de la frecuencia de cada reacción adversa se tuvo en cuenta todos los grados. Para los términos marcados con "+" el cálculo de la frecuencia se basó en las RAMs de grado 3-4. Las RAMs se han añadido en función de la alta incidencia observada en cualquiera de los principales ensayos de combinación.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante los tratamientos post-comercialización:

Tabla 6. Resumen de las reacciones adversas notificadas con capecitabina durante la post-comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Raras <i>Todos los grados</i>	Muy raras <i>Todos los grados</i>
Trastornos oculares	Estenosis del conducto lagrimal, trastornos de la córnea, queratitis, queratitis punteada	(Ninguna)
Trastornos cardíacos	Fibrilación ventricular, Prolongación QT, Torsade de pointes, Bradicardia, Vasoespasmo	(Ninguna)
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, hepatitis colestásica	(Ninguna)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lupus eritematoso cutáneo	Reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda, secundaria por deshidratación	(Ninguna)

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie (ver Advertencias):

Para la dosis de capecitabina de 1250 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas, se observó que en los ensayos con capecitabina en monoterapia (comprenden estudios para el tratamiento adyuvante en cáncer de colon, tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, y tratamiento de cáncer de mama) la frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados fue del 53% al 60% y en un brazo de capecitabina/docetaxel en el tratamiento de cáncer de mama metastásico la frecuencia fue del 63%. Para la dosis de capecitabina de 1000 mg/m² administrada dos veces al día en los días 1 al 14 de cada 3 semanas en terapia de combinación con capecitabina se observó una frecuencia del síndrome mano-pie de todos los grados del 22% al 30%.

En un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones (cáncer de colon, colorrectal, gástrico y mama) se observó que el síndrome mano-pie (todos los grados) se produjo en el 43% de los pacientes después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con capecitabina. Las siguientes covariables están asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), disminución de la dosis acumulada de capecitabina (0,1* kg), aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas, aumento en la duración del tratamiento (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥1).

Diarrea (ver Advertencias):

Capecitabina puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido observado en más del 50% de los pacientes.

Las siguientes covariables están asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea: aumento de la dosis inicial de capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes



covariables se asocian con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea: aumento en la dosis acumulada de capecitabina (0,1*kg) y aumento en la intensidad de la dosis relativa en las primeras seis semanas.

Cardiotoxicidad (ver Advertencias):

Además de las reacciones adversas descritas y basado en un análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos que incluyeron a 949 pacientes (2 ensayos fase III y 5 ensayos fase II en cáncer colorrectal metastásico y cáncer de mama metastásico) se asociaron al uso de capecitabina en monoterapia las siguientes reacciones adversas con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía:

Además de las RAMs descritas y basado en el análisis combinado de los datos de seguridad de 7 ensayos clínicos descrito anteriormente se asoció al uso de capecitabina en monoterapia la encefalopatía con una incidencia menor al 0,1%.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (ver Posología y Modo de administración)

El análisis de los datos de seguridad entre los pacientes de ≥ 60 años tratados con capecitabina en monoterapia y un análisis de los pacientes tratados con la combinación capecitabina más docetaxel, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 relacionados con el tratamiento y de las reacciones adversas graves relacionados con el tratamiento, si se compara con pacientes menores de 60 años. Los pacientes con ≥ 60 años tratados con capecitabina más docetaxel tuvieron asimismo más retiradas prematuras del tratamiento debido a reacciones adversas si se compara con pacientes < 60 años.

Los resultados de un meta-análisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4.700 pacientes tratados con capecitabina mostraron que en todos los estudios combinados, la asociación del aumento de la edad (incrementos de 10 años) con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia, fue estadísticamente significativa.

Sexo

Se asocia el sexo femenino con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie y diarrea y con una disminución en el riesgo de desarrollar neutropenia.

Pacientes con insuficiencia renal (ver Posología y Modo de administración, Precauciones y Propiedades farmacocinéticas)

Existe un incremento en la incidencia de las reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento en los pacientes con insuficiencia renal moderada si se compara con los pacientes con insuficiencia renal leve y aquellos con función renal normal (ver Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis versus pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento versus los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.



SOBREDOSIFICACIÓN

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 de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

PRESENTACIONES

Envases con 30 comprimidos recubiertos (3 blíster con 10 unidades),
Envases con 50 comprimidos recubiertos (5 blíster con 10 unidades),
Envases con 60 comprimidos recubiertos (6 blíster con 10 unidades),
Envases con 120 comprimidos recubiertos (12 blíster con 10 unidades).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura menor a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° _____

Elaborado en:

Hetero Labs Ltd.

Unit 6, APIIC Formulation SEZ, S. N°410 & 411,
Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District,
Andhra Pradesh, India

Importado por:

Sandoz S.A.

Domingo de Acassuso 3780
Olivos (B1636ETT)
Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos :
0800-555-2246 (OPCION 2)



ictos Sandoz:

Fecha de última revisión: Junio 2016. CDS (01/2014). Aprobado por Disposición N° _____

anmat

BARROCA GIL Vanina Lorena
CUIL 27258750603

24/24



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

Capecitabina Sandoz
Capecitabina 500 mg

Lote:

Vto.:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat

BARROCA GIL Vanina Lorena
CUIL 27258750603

1/1

Página 1 de 1



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

Capecitabina Sandoz

Capecitabina 500 mg

Comprimidos recubiertos

Industria India

Venta bajo receta archivada

Contenido: 120 comprimidos recubiertos (12 blíster con 10 unidades)

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina..... 500,0 mg

Excipientes: Lactosa, celulosa, croscarmelosa sódica, hipromelosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo E172, c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° _____

Elaborado en:

Hetero Labs Ltd.

Unit 6, APIIC Formulation SEZ, S. N°410 & 411,
Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District,
Andhra Pradesh, India

Importado por:

Sandoz S.A.

Domingo de Acassuso 3780

Olivos (B1636ETT)

Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Vanina L. Barroca Gil - Farmacéutica



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:

0800-555-2246 (OPCION 2).



Lote:

Vto.:

BARROCA Gil, Vanina Lorena

CUIL 27258750603

Este rotulo se utilizará para las presentaciones de 30 (3 blíster con 10 unidades), 50 (5 blíster con 10 unidades) y 60 (6 blíster con 10 unidades) comprimidos recubiertos.

1/1

Página 1 de 1



27 de octubre de 2016

DISPOSICIÓN N° 11954

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58158

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000198-16-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

CAPECITABINA 500 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

No Corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. CR 9009 1 2012

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798

Buenos Aires, 25 DE OCTUBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 11954
CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58158

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: SANDOZ S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6158

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CAPECITABINA SANDOZ

Nombre Genérico (IFA/s): CAPECITABINA

Concentración: 500 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CAPECITABINA 500 mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Excipiente (s)

LACTOSA 46 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 21 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 20 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 21 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6,92 mg CUBIERTA 1
TALCO 5,63 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 5,34 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,11 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLÍSTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: ENVASES CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLÍSTER CON 10 UNIDADES),

ENVASES CON 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (5 BLÍSTER CON 10 UNIDADES),

ENVASES CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLÍSTER CON 10 UNIDADES),

ENVASES CON 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (12 BLÍSTER CON 10 UNIDADES).

Contenido por envase secundario: ENVASES CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLÍSTER CON 10 UNIDADES),

ENVASES CON 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (5 BLÍSTER CON 10 UNIDADES),

ENVASES CON 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLÍSTER CON 10 UNIDADES),

ENVASES CON 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (12 BLÍSTER CON 10 UNIDADES).

Presentaciones: 30, 50, 60, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BC06

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Capecitabine Sandoz está indicado para el tratamiento adyuvante post quirúrgico, en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes). Capecitabina Sandoz está indicado como tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Capecitabine Sandoz está indicado en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino. Capecitabina Sandoz también está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, luego del fallo de la terapia con taxanos y a un esquema quimioterápico que incluya una antraciclina o para pacientes para los que no esté indicada la terapia posterior con antraciclinas. Capecitabina Sandoz en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, después del fracaso previo de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HETERO LABS LTD	UNIT 6, APIIC FORMULATION SEZ, S. Nº410 & 411, POLEPALLY VILLAGE, JADCHERLA MANDAL, MAHABOONNAGAR DISTRICT	ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

b) Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Áv. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HETERO LABS LTD	UNIT 6, APIIC FORMULATION SEZ, S. N°410 & 411, POLEPALLY VILLAGE, JADCHERLA MANDAL, MAHABOONAGAR DISTRICT	ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HETERO LABS LTD	UNIT 6, APIIC FORMULATION SEZ, S. N°410 & 411, POLEPALLY VILLAGE, JADCHERLA MANDAL, MAHABOONAGAR DISTRICT	ANDHRA PRADESH	INDIA (REPÚBLICA DE LA INDIA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
SANDOZ S.A.	2473-15	DOMINGO DE ACASSUSO 3780	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de origen de elaboración: India (República de la India)

País de procedencia del producto: India (República de la India)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000198-16-4

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA