



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-87961627-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-87961627-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DEREBEL / CAPECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CAPECITABINA 150 mg y 500 mg; aprobada por Certificado N° 55.114.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DEREBEL / CAPECITABINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CAPECITABINA 150 mg y 500 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2021-17167851-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-17167760-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-17167657-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-17167568-APN-DERM#ANMAT; IF-2021-17167474-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-17169558-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-17153245-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-17141006-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.114, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2020-87961627-APN-DGA#ANMAT

ML

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

DEREBEL®
CAPECITABINA 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

Contenido

1. ¿Qué es **DEREBEL®** y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar **DEREBEL®**?
3. ¿Cómo tomar **DEREBEL®**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **DEREBEL®**?
5. Sobredosificación con **DEREBEL®**
6. Conservación de **DEREBEL®**
7. Información adicional de **DEREBEL®**

1. ¿Qué es **DEREBEL® y para qué se utiliza?**

DEREBEL® pertenece al grupo de fármacos conocido como “medicamentos citostáticos”, que detienen el crecimiento de las células cancerosas. **DEREBEL®** contiene Capecitabina, que por sí misma no es un medicamento citostático. Luego de ser absorbida en el organismo se transforma en un medicamento activo contra el cáncer.

DEREBEL® se usa para el tratamiento del Cáncer Colorrectal, Gástrico y de Mama. Además, **DEREBEL®** se usa para prevenir la reaparición del Cáncer de Colon tras la eliminación completa del tumor mediante una intervención quirúrgica.

DEREBEL® se puede utilizar solo o en combinación con otros medicamentos.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar **DEREBEL®?**

No tome **DEREBEL®:**

- Si es alérgico a la Capecitabina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en el ítem 7). Debe informar a su médico si sabe que es alérgico a Capecitabina
- Si ha padecido reacciones graves al tratamiento con fluoropirimidinas (un grupo de medicamentos contra el cáncer, como el fluorouracilo)
- Si está embarazada o en período de lactancia.
- Si tiene niveles muy bajos de glóbulos blancos o plaquetas en sangre (leucopenia, neutropenia o trombocitopenia)

- Si tiene problemas hepáticos o renales graves
- Si tiene una deficiencia completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) implicada en el metabolismo del uracilo y 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)

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar **DEREBEL®**:

- Si sabe que tiene una deficiencia parcial de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Si tiene un familiar que tiene deficiencia parcial o completa de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Si padece problemas hepáticos o renales
- Si padece o ha padecido problemas del corazón (por ejemplo, latido cardíaco irregular o dolor en el pecho, mandíbula y espalda por esfuerzo físico y debido a problemas con el flujo de sangre al corazón)
- Si padece enfermedades del cerebro, por ejemplo, cáncer que se ha diseminado en el cerebro, o daño neurológico (neuropatía)
- Si tiene niveles altos o bajos del calcio (observado en análisis de sangre)
- Si padece diabetes
- Si debido a las náuseas y vómitos no es capaz de retener alimentos o agua en su cuerpo
- Si tiene diarrea
- Si está deshidratado
- Si tiene síndrome mano-pie (reacciones cutáneas en las manos y/o pies)
- Si tiene desequilibrio de iones en sangre (desequilibrio de electrolitos)
- Si tiene antecedentes de problemas oculares, ya que necesitará un seguimiento oftalmológico
- Si tiene una reacción grave en la piel

Deficiencia de DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa): La deficiencia de DPD, es una condición genética que no suele asociarse con problemas de salud, a menos que tome ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia de DPD y toma Capecitabina tiene un mayor riesgo de presentar los efectos adversos graves mencionados en el ítem 4. Se recomienda que se le realice una prueba para detectar la deficiencia de DPD antes de iniciar el tratamiento. Si no tiene actividad de la enzima, no debe tomar Capecitabina. Si tiene una actividad reducida de la enzima (deficiencia parcial) su médico puede prescribirle una dosis reducida. Aunque los resultados de la prueba para la deficiencia de DPD sean negativos, podrían producirse efectos adversos graves o potencialmente mortales. 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.

Niños y adolescentes

DEREBEL® no está indicado en niños y adolescentes. No se debe dar **DEREBEL®** a niños y adolescentes.

Uso de **DEREBEL® con otros medicamentos**

Antes de iniciar el tratamiento, informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto es muy importante, ya que si toma más de un medicamento a la vez pueden potenciarse o debilitarse sus efectos.

No debe tomar brivudina (un medicamento antiviral para el tratamiento de herpes zóster o varicela) al mismo tiempo que recibe Capecitabina (incluyendo cualquier periodo de descanso cuando no está tomando ningún comprimido de Capecitabina).

Si ha tomado brivudina debe esperar al menos 4 semanas después de acabar brivudina antes de empezar a tomar Capecitabina. Ver también la sección “No tome DEREBEL®”.

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

- Medicamentos para la gota (alopurinol)
- Medicamentos para evitar la formación de coágulos en la sangre (cumarina, warfarina)
- Medicamentos para las convulsiones o temblores (fenitoína)
- Interferón alfa
- Radioterapia y ciertos medicamentos utilizados para tratar el cáncer (ácido folínico, oxaliplatino, bevacizumab, cisplatino, irinotecán)
- Medicamentos utilizados para tratar la deficiencia de ácido fólico

Toma de DEREBEL®

Debe tomar **DEREBEL®** dentro de los 30 minutos después de haber comido.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Antes de iniciar el tratamiento, informe a su médico si se encuentra embarazada, piensa que puede estarlo o tiene intención de quedar embarazada.

No puede tomar **DEREBEL®** si se encuentra embarazada o cree que puede estarlo.

No puede amamantar al bebé si está tomando **DEREBEL®** y hasta 2 semanas después de la última dosis.

Si es usted una mujer que podría quedar embarazada debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **DEREBEL®** y hasta 6 meses después de la última dosis.

Si es usted un paciente varón y su pareja femenina podría quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **DEREBEL®** y hasta 3 meses después de la última dosis.

Consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Al tomar **DEREBEL®** puede sentirse mareado, con náuseas o cansado. Por lo tanto, es posible que **DEREBEL®** pudiera afectar su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias.

No conduzca si se siente mareado, con náuseas o cansado después de tomar este medicamento.

DEREBEL® contiene lactosa

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

3. ¿Cómo tomar DEREBEL®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

DEREBEL® deberá ser recetado solamente por un médico con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Los comprimidos de **DEREBEL®** se deben tragar enteros con agua, y antes de pasados 30 minutos de haber comido.

Su médico le recetará la pauta de tratamiento y dosis correcta para usted. La dosis de **DEREBEL®** depende de su superficie corporal. Ésta se calcula midiendo su altura y peso.

Su médico le indicará qué dosis necesita tomar, cuándo debe tomarla y durante cuánto tiempo necesita tomarla.

- Tome los comprimidos por la mañana y por la noche, según lo prescripto por su médico.
- Tome los comprimidos antes de que hayan pasado 30 minutos después de haber terminado de desayunar o cenar, y tráguelos enteros con agua. No triture ni divida los comprimidos. Si no puede tragar los comprimidos de **DEREBEL®** enteros, informe a su médico.
- Es importante que tome su medicamento según se lo haya recetado su médico.

Los comprimidos de **DEREBEL®** 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).

Si toma más **DEREBEL® del que debe**

Si toma más **DEREBEL®** del que debe, contacte con su médico lo antes posible antes de tomar la dosis siguiente.

Si toma más Capecitabina de la que debiera, podría padecer los siguientes efectos adversos: sensación de malestar, diarrea, inflamación o ulceraciones en el intestino o en la boca, dolor o sangrado en el intestino o estómago o depresión de médula ósea (disminución de ciertos tipos de células sanguíneas). Informe a su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas.

Si olvidó tomar **DEREBEL®**

No tome la dosis olvidada y 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 **DEREBEL®**

La finalización del tratamiento con **DEREBEL®** no produce efectos adversos. En caso de que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (que contienen por ejemplo, acenocumarol), la finalización del tratamiento con Capecitabina 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.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **DEREBEL®?**

Al igual que todos los medicamentos, **DEREBEL®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Suspenda **DEREBEL®** 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.
- **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 torácico:** si tiene dolor localizado en el centro del pecho, especialmente si se da mientras hace ejercicio.
- **Síndrome de Steven-Johnson:** si tiene una erupción roja o morada dolorosa que se propaga, ampollas y otras lesiones que empiezan a aparecer en la membrana mucosa (p.ej. boca y labios), en particular si ha tenido antes sensibilidad a la luz, infecciones del sistema respiratorio (p.ej. 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. Si presenta estomatitis grave (irritación en la boca y/o garganta), inflamación de las mucosas, diarrea, neutropenia (disminución de un tipo de glóbulo blanco que provoca un aumento del riesgo de infecciones), o neurotoxicidad durante el primer ciclo de tratamiento, es posible que exista una deficiencia de DPD.

La reacción cutánea en las manos y pies puede conducir a la pérdida de la huella dactilar, lo cual puede afectar a su identificación mediante el análisis de la huella dactilar.

Además de lo anterior, cuando **DEREBEL®** 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
- Pérdida de apetito (anorexia)

Estos efectos adversos pueden ser graves; por lo tanto, **contacte inmediatamente a su médico** cuando comience a sentir un efecto adverso. Puede que su médico le aconseje disminuir la dosis y/o suspender temporalmente el tratamiento con **DEREBEL®**. 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), incluyen:

- Disminución en el número de glóbulos blancos o rojos (observado en análisis de sangre)
- Deshidratación, pérdida de peso
- Dificultad para conciliar el sueño (insomnio), depresión
- Dolor de cabeza, somnolencia, mareos, sensación de hormigueo o entumecimiento en la piel, alteraciones del gusto
- Irritación ocular, aumento de lágrimas, conjuntivitis
- Inflamación de las venas (tromboflebitis)
- Dificultad para respirar, hemorragias nasales, tos, secreciones nasales
- Herpes labial o infecciones por otros herpes
- Infecciones pulmonares o de las vías respiratorias (por ejemplo, neumonía o bronquitis)

- Hemorragia intestinal, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, indigestión, flatulencia en exceso, sequedad de boca
- Sarpullidos en la piel, pérdida de pelo (alopecia), enrojecimiento de la piel, piel seca, picazón (prurito), cambio de color de la piel, pérdida de la piel, inflamación de la piel, trastornos de las uñas
- Dolor de las articulaciones, o en las extremidades, pecho o espalda
- Fiebre, hinchazón de las piernas, sensación de malestar
- Problemas en la función del hígado (observado en análisis de sangre) y aumento de la bilirrubina en sangre (excretada por el hígado)

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

- Infección en la sangre, infección en el tracto urinario, infección en la piel, infección en la nariz y garganta, infecciones por hongos (incluyendo los de la boca), gripe, gastroenteritis, abscesos dentales
- Tumorción de tejido graso debajo de la piel (lipomas)
- Disminución de las células sanguíneas incluyendo plaquetas, glóbulos rojos y blancos (detectado en análisis)
- Alergia
- Diabetes, disminución de potasio en sangre, malnutrición, aumento de triglicéridos en sangre
- Estado de confusión, ataques de pánico, depresión, disminución de la libido
- Dificultad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastorno del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y problemas con la sensibilidad
- Visión borrosa o doble
- Vértigo, dolor de oídos
- Latidos irregulares del corazón y palpitaciones (arritmias), dolor de pecho y ataque al corazón (infarto)
- Formación de coágulos sanguíneos en venas profundas, presión arterial alta o baja, sofocos, extremidades frías (piernas), manchas moradas en la piel
- Formación de coágulos sanguíneos en las venas pulmonares (embolia pulmonar), colapso pulmonar, tos con sangre, asma, dificultad en la respiración con el esfuerzo
- Obstrucción intestinal, acumulación de líquido en el abdomen, inflamación del intestino delgado o grueso, estómago o esófago, dolor en la parte baja del abdomen, malestar abdominal, acidez (reflujo de alimentos desde el estómago), sangre en las heces
- Ictericia (coloración amarilla de la piel y los ojos)
- Úlceras cutáneas y ampollas, reacción de la piel a la luz solar, enrojecimiento de las palmas, hinchazón o dolor en la cara
- Hinchazón de las articulaciones o rigidez, dolor de huesos, debilidad o rigidez muscular
- Acumulación de orina en los riñones por obstrucción del conducto que lo conecta con la vejiga (hidronefrosis), aumento de la frecuencia de la micción durante la noche, incontinencia, sangre en la orina, aumento de la creatinina en sangre (signo de disfunción renal)
- Sangrado inusual de la vagina
- Retención de líquido (edema), escalofríos y rigidez

Algunos de estos efectos adversos son más frecuentes cuando se utiliza **DEREBEL®** con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Otros efectos adversos en esta situación son los siguientes:

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

- Disminución de sodio, magnesio o calcio en sangre, incremento del azúcar en sangre
- Dolor neuropático
- 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, sudor nocturno
- Espasmo muscular
- Dificultad para orinar, sangre o proteínas en la orina
- Hematoma o reacción en el lugar de inyección (causadas por los medicamentos administrados en inyección al mismo tiempo)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas), incluyen:

- Estrechamiento u obstrucción del conducto lagrimal (estenosis del conducto lagrimal)
- Fallo hepático
- Inflamación del hígado que conduce a la disfunción u obstrucción en la secreción 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 (lupus eritematoso cutáneo)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10000 personas), son:

- 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 está preocupado por alguno de estos u otros efectos inesperados, consulte a su médico. Si considera que alguno de estos efectos adversos que sufre es grave o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

5. Sobredosificación con **DEREBEL®**

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mielosupresión, mucositis, irritación y sangrado intestinal. El tratamiento médico deberá incluir las medidas de apoyo habituales destinadas a corregir las manifestaciones clínicas, la diálisis podría ser útil para reducir las concentraciones circulantes de 5'-DFUR (un producto del metabolismo de la Capecitabina).

En caso de sobredosis o ingesta accidental, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de **DEREBEL®**

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase o blíster.

7. Información adicional de **DEREBEL®**

Contenido del envase de **DEREBEL®**:

- El principio activo es: Capecitabina.



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

- Los demás componentes son: lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y opadry II white.

Presentación de DEREBEL®:

DEREBEL® 150 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

DEREBEL® 500 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o 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

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

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551

www.tuteurpuentes.com

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 55.114**

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. **Elaborado en:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina o en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87961627 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.26 15:39:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.26 15:39:55 -03:00



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO:

DEREBEL®
CAPECITABINA 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **DEREBEL® 150 mg** contiene: Capecitabina 150 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio y Opadry II.

Cada comprimido recubierto de **DEREBEL® 500 mg** contiene: Capecitabina 500 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio y Opadry II.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

Código ATC: L01BC06

INDICACIONES

Cáncer Gástrico

DEREBEL® está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

Cáncer Colorrectal

DEREBEL® está indicado como monoterapia en el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio Dukes C (estadio III), luego de la resección quirúrgica completa del tumor primario.

DEREBEL® está indicado como monoterapia en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Cáncer de Mama

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

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrada por vía oral, es convertida enzimáticamente al principio activo 5-fluorouracilo (5-FU). La carboxil-esterasa hepática hidroliza gran parte del compuesto a 5'-deoxi-5'-fluorocitidina (5'-DFCR) y la citidina deamidasa, una enzima presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo los tumores, aunque generalmente en niveles más bajos, convierte posteriormente la 5'-DFCR en 5'-deoxi-5'-fluorouridina (5'-DFUR). Luego, la enzima timidina fosforilasa, hidroliza la 5'-DFUR a la sustancia activa 5-FU. En modelos de xenotrasplante de cáncer humano, capecitabina mostró un efecto

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT

sinérgico en combinación con docetaxel lo cual puede estar relacionado con la estimulación (*upregulation*) 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 desoxiuridílico 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 ácido ribonucleico (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

Eficacia clínica

Terapia adyuvante con Capecitabina en monoterapia, en cáncer de colon

Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado (Estudio clínico 1) 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, se aleatorizaron 1987 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) o 5-FU y leucovorina [LV] (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m² de LV por vía intravenosa [IV] seguidos de 425 mg/m² de 5-FU en bolos por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Capecitabina fue al menos equivalente a 5-FU/LV IV en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo [HR]: 0,92; IC 95%: 0,80-1,06). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la SLE y supervivencia global (SG) de Capecitabina versus 5-FU/LV dieron unos HR: 0,88 (IC 95%: 0,77- 1,01; p= 0,068) y 0,86 (IC 95%: 0,74-1,01; p= 0,060), respectivamente. La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de Capecitabina frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se preespecificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembrionario (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, Capecitabina demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) (HR: 0,849; IC 95%: 0,739- 0,976, p= 0,0212), así como en términos de SG (HR: 0,828; IC 95%: 0,705- 0,971, p= 0,0203).

Terapia adyuvante en combinación en cáncer de colon

Los datos de un ensayo (Estudio clínico 2) 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 (XELOX) para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, 944 pacientes fueron aleatorizados para recibir ciclos de 3 semanas durante 24 semanas con Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de un periodo de descanso de 1 semana) en combinación con oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión IV durante 2 horas, administrado el día 1, cada 3 semanas); 942 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5-FU en bolo y LV. En el análisis primario de SLE en población por intención de tratar, XELOX mostró ser significativamente superior a 5-FU/LV (HR: 0,80, IC 95%: 0,69- 0,93; p= 0,0045). El valor de SLE a los 3 años fue 71% para XELOX frente a 67% para 5 FU/LU. El análisis del objetivo secundario de supervivencia libre de recurrencia (SLR) avala estos resultados con un HR: 0,78 (IC 95%: 0,67- 0,92; p= 0,0024) para XELOX frente a 5-FU/LV. XELOX mostró una tendencia hacia una SG superior con un HR: 0,87 (IC 95%: 0,72- 1,05; p= 0,1486), que se traduce en un 13% de reducción del riesgo de muerte. El valor de SG a los 5 años fue 78% para XELOX frente a 74% para 5-FU/LV. Los datos de eficacia están basados en la mediana del tiempo de observación de 59 meses para la SG y 57 meses para SLE. En población por intención de tratar,

el porcentaje de abandonos debido a acontecimientos adversos fue mayor en el brazo del tratamiento de combinación de XELOX (21%) que en el brazo de tratamiento con 5FU/LV (9%) en monoterapia.

Monoterapia con Capecitabina en el cáncer colorrectal metastásico

Los datos provenientes de dos ensayos clínicos fase III controlados, idénticamente diseñados, multicéntricos y aleatorizados (Estudio clínico 3; Estudio clínico 4) apoyan el uso de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos ensayos, se aleatorizaron 603 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de reposo, considerándose ciclos de 3 semanas). Otros 604 pacientes se aleatorizaron en el tratamiento con 5-FU/LV (régimen Mayo: 20 mg/m² de LV IV seguido de un bolo IV de 5-FU 425 mg/m² los días 1 y 5, cada 28 días). Los índices de respuesta global objetiva en toda la población aleatorizada (evaluación de investigador) fueron 25,7% (Capecitabina) versus 16,7% (régimen Mayo); p= <0,0002. La mediana del tiempo hasta progresión fue de 140 días (Capecitabina) versus 144 días (régimen Mayo). La mediana de supervivencia fue de 392 días (Capecitabina) versus 391 días (régimen Mayo). 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 (Estudio clínico 5) 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. El ensayo tuvo dos etapas: una etapa inicial con 2 brazos donde 634 pacientes fueron aleatorizados a dos grupos de tratamiento diferentes, que incluyeron XELOX o 5-FU/LV/oxaliplatino (FOLFOX-4), y una etapa posterior con un diseño factorial 2x2 en la cual 1401 pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento diferentes que incluyeron XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, y FOLFOX-4 + bevacizumab. En la tabla 1 se incluyen los distintos regímenes de tratamiento.

Tabla 1 Regímenes de tratamiento en el Estudio clínico 5

	Tratamiento	Dosis Inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m ² intravenoso durante 2 h	Oxaliplatino el día 1, cada 2 semanas Leucovorina los días 1 y 2, cada 2 semanas 5-fluorouracilo intravenoso bolo/perfusión, administrado en días 1 y 2, cada 2 semanas
	Leucovorina	200 mg/m ² intravenoso durante 2 h	
	5- Fluorouracilo	400 mg/m ² intravenoso en bolo, seguido de 600 mg/m ² intravenoso durante 22 h	
	Placebo o Bevacizumab	5 mg/kg intravenoso durante 30-90 minutos	Día 1, previo a FOLFOX-4 cada 2 semanas
XELOX o XELOX + Bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m ² intravenoso durante 2 h	Oxaliplatino el día 1, cada 3 semanas Capecitabina oral dos veces al día durante 2 semanas (seguido de 1



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

	Capecitabina	1000 mg/m ² oral dos veces al día	semana de descanso)
	Placebo o Bevacizumab	7,5 mg/kg intravenoso durante 30-90 minutos	Día 1, previo a XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: intravenoso en bolo inmediatamente después de leucovorina			

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 SLP de los brazos que contenían XELOX frente a los que contenían FOLFOX-4 (ver tabla 2). Los resultados indican que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de SG (ver tabla 2). Se realizó un análisis exploratorio preespecificado comparando XELOX + bevacizumab frente a FOLFOX-4 + bevacizumab. En esta comparación por subgrupos de tratamiento, XELOX + bevacizumab fue similar a FOLFOX-4 + bevacizumab en términos de SLP (HR: 1,01; IC 97,5%: 0,84- 1,22). El seguimiento medio en el momento de los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 1,5 años; los datos procedentes del análisis tras un año adicional de seguimiento también se han incluido en la tabla 2. Sin embargo, el análisis de la SLP durante el tratamiento no confirmó los resultados del análisis general de SLP y del análisis de SG: el HR de XELOX frente a FOLFOX-4 fue de 1,24 con un IC 97,5%: de 1,07 -1,44. 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 SLP durante el tratamiento, no se ha encontrado una explicación completa de este resultado.

Tabla 2 Resultados principales de eficacia del análisis de no-inferioridad del Estudio clínico 5

ANÁLISIS PRINCIPAL			
	XELOX/XELOX +P/XELOX +BV (EPP: N=967; ITT: N=1.017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4 +P/FOLFOX-4 +BV (EPP: N = 937; ITT: N= 1.017)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (días)		HR (IC 97,5%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP	241	259	1,05 (0,94- 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93- 1,16)
Parámetro: Supervivencia global			
EPP	577	549	0,97 (0,84- 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83- 1,12)
SEGUIMIENTO ADICIONAL DE UN AÑO			
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (días)		HR (IC del 97,5%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
EPP	242	259	1,02 (0,92- 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91- 1,12)
Parámetro: Supervivencia global			
ANÁLISIS PRINCIPAL			
EPP	600	594	1,00 (0,88- 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88- 1,12)

EPP=población de pacientes aptos; ITT=población por intención de tratar

Los datos de un ensayo fase III (Estudio clínico 6) controlado y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina a una dosis inicial de 1000 mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 820 pacientes para recibir bien tratamiento secuencial (n=410) o bien tratamiento de combinación (n=410). El tratamiento secuencial consistía en tratamiento en primera línea con Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 14 días), tratamiento en segunda línea con irinotecán (350 mg/m² en el día 1), y tratamiento combinado en tercera línea de Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) con oxaliplatino

IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Página 11 de 44

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

(130 mg/m² en el día 1). El tratamiento de combinación consistió en tratamiento de primera línea con Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) combinado con irinotecán (250 mg/m² en el día 1) (XELIRI) y en segunda línea con Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días) junto con oxaliplatino (130 mg/m² en el día 1). Todos los ciclos de tratamiento fueron administrados a intervalos de 3 semanas. En el tratamiento en primera línea la mediana de SLP en la población por intención de tratar fue de 5,8 meses (IC 95%: 5,1- 6,2 meses) con Capecitabina en monoterapia y de 7,8 meses (IC 95%: 7,0- 8,3 meses; p= 0,0002) con XELIRI.

Sin embargo, esto se asoció con una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal y neutropenia durante el tratamiento de primera línea con XELIRI + Capecitabina (26% y 11% para XELIRI y primera línea de Capecitabina, respectivamente).

XELIRI + Capecitabina se ha comparado con el 5-FU + irinotecán (FOLFIRI) en tres estudios aleatorizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los regímenes de XELIRI, incluyen 1000 mg/m² de Capecitabina dos veces al día durante 14 días, en un ciclo de 3 semanas en combinación con 250 mg/m² de irinotecán en el día 1. En el estudio más grande (Estudio clínico 7), los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta ya fuera FOLFIRI (n=144), bolo de 5-FU (mIFL) (n=145) o XELIRI (n=141) y, además, fueron aleatorizados para recibir el tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la SLP fue de 7,6 meses en FOLFIRI, 5,9 meses en mIFL (p= 0,004 en comparación con FOLFIRI) y 5,8 meses en XELIRI (p= 0,015). La mediana de la SG fue de 23,1 meses en FOLFIRI, 17,6 meses en mIFL (p= 0,09) y 18,9 meses en XELIRI (p= 0,27). Los pacientes tratados con XELIRI sufrieron excesiva toxicidad gastrointestinal en comparación con FOLFIRI (diarrea 48% y 14% en XELIRI y FOLFIRI, respectivamente).

En el Estudio clínico 8 los pacientes fueron aleatorizados para recibir de forma abierta FOLFIRI (n=41) o XELIRI (n=44) con una aleatorización adicional para recibir el tratamiento doble ciego con celecoxib o placebo. La mediana de la SLP y de la SG fue más pequeña para XELIRI que para FOLFIRI (SLP de 5,9 frente a 9,6 meses y SG de 14,8 frente a 19,9 meses), además se notificaron tasas excesivas de diarrea en los pacientes que recibían el régimen de XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

En el Estudio clínico 9, los pacientes fueron aleatorizados para recibir el tratamiento de FOLFIRI o de XELIRI. La tasa de respuesta global fue del 49% en el brazo de XELIRI y del 48% en el de FOLFIRI (p= 0,76). Al final del tratamiento, el 37% de los pacientes del brazo de XELIRI y el 26% del de FOLFIRI no tenían la enfermedad (p= 0,56). La toxicidad entre los tratamientos fue similar a excepción de la neutropenia que se notificaron más casos en pacientes tratados con FOLFIRI.

Los resultados de los tres estudios anteriores se utilizaron para ofrecer un análisis global de los estudios aleatorizados comparando las pautas de FOLFIRI y las de XELIRI en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Se asoció con una reducción significativa del riesgo de progresión con FOLFIRI (HR: 0,76; IC 95: 0,62- 0,95; p= <0,01), como resultado en parte a la mala tolerancia de los regímenes usados de XELIRI.

Los datos de un estudio clínico aleatorizado comparando el tratamiento de FOLFIRI + bevacizumab con el tratamiento de XELIRI + bevacizumab, no mostraron diferencias significativas en la SLP o en la SG entre ambos tratamientos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI más bevacizumab (brazo A, n=167) o XELIRI más bevacizumab (brazo B, n=166). En el brazo B, el régimen de XELIRI utilizaba Capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día durante 14 días + irinotecán 250 mg/m² en el día 1. La mediana de la SLP fue de 10,0 y 8,9 meses, p= 0,64, la SG 25,7 y 27,5 meses, p= 0,55 y la tasa de respuesta 45,5 y el 39,8 %, p= 0,32 para FOLFIRI- Bev y XELIRI - Bev, respectivamente. Los pacientes tratados con XELIRI + bevacizumab registraron una incidencia significativamente más alta de diarrea, neutropenia febril y síndrome mano-pie, que los pacientes tratados con FOLFIRI + bevacizumab con un incremento significativo en retrasos de tratamiento, reducciones de dosis e interrupciones del tratamiento.

Los datos procedentes de un análisis intermedio en un ensayo fase II (Estudio clínico 10) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina a la dosis inicial de 800

mg/m² durante 2 semanas en combinación con irinotecán y bevacizumab cada 3 semanas en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se aleatorizaron 120 pacientes para recibir el régimen de XELIRI modificado con Capecitabina (800 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), irinotecán (200 mg/m² en perfusión durante 30 minutos, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión durante 30 a 90 minutos el día 1 cada 3 semanas); 127 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante dos semanas seguido de un período de descanso de 7 días), oxaliplatino (130 mg/m² en perfusión durante 2 horas, el día 1 cada 3 semanas), y bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusión de 30 a 90 minutos, el día 1 cada 3 semanas). Como consecuencia de la duración media de seguimiento de la población en estudio, 26,2 meses, las respuestas al tratamiento fueron las que se muestran a continuación:

Tabla 3 Resultados principales de eficacia del Estudio clínico 10

	XELOX+ bevacizumab (ITT: N=127)	XELIRI modificado + bevacizumab (ITT: N= 120)	HR IC 95% Valor p
Supervivencia libre de progresión a los 6 meses			
ITT	76%	84%	-
IC 95%	69- 84%		
La mediana de supervivencia libre de progresión			
ITT	10.4 meses	12.1 meses	0.93
IC 95%	9.0- 12.0	10.8- 13.2	0.82 - 1.07 P=0.30
La mediana de supervivencia global			
ITT	24.4 meses	25.5 meses	0.90
IC 95%	19.3- 30.7	21.0 - 31.0	0,68– 1,19 p= 0,45

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

Los datos procedentes de un ensayo clínico fase III (Estudio clínico 11) controlado, multicéntrico y aleatorizado apoyan el uso de Capecitabina en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. En este ensayo, 627 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento previo con irinotecán en combinación con un régimen de fluoropirimidina como tratamiento de primera línea, fueron aleatorizados para recibir tratamiento con XELOX o FOLFOX-4. Para el esquema de dosificación de XELOX y FOLFOX-4 (sin la adición de placebo o bevacizumab), ver la tabla 1. En la población por protocolo y en la población por intención de tratar se demostró la no-inferioridad de XELOX frente a FOLFOX-4 en términos de SLP (ver tabla 4). Los resultados indicaron que XELOX es equivalente a FOLFOX-4 en términos de SG (ver tabla 4). La mediana de seguimiento en los análisis principales en la población por intención de tratar fue de 2,1 años; en la tabla 4 también se incluyen datos procedentes de los análisis realizados tras un período de seguimiento adicional de 6 meses.

Tabla 4 Resultados principales de eficacia en el análisis de no-inferioridad del Estudio clínico 11

ANÁLISIS PRINCIPAL			
	XELOX (PPP: N=251; ITT: N=313)	FOLFOX-4 (PPP: N= 252; ITT: N= 314)	
Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (días)		HR (IC 95%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP	154	168	1,03 (0,87- 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83- 1,14)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	388	401	1,07 (0,88- 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87- 1,23)

SEGUIMIENTO ADICIONAL DE 6 MESES



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Población	Mediana del Tiempo hasta Acontecimiento (días)		HR (IC 95%)
Parámetro: Supervivencia libre de progresión			
PPP	154	166	1,04 (0,87- 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83- 1,14)
Parámetro: Supervivencia global			
PPP	393	402	1,05 (0,88- 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86- 1,21)

PPP=población por protocolo; ITT=población por intención de tratar

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 (Estudio clínico 12). En este ensayo, se aleatorizaron 160 pacientes a un tratamiento con Capecitabina (1000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, seguido de un periodo de descanso de 7 días) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas cada 3 semanas). Se aleatorizaron un total de 156 pacientes a un tratamiento con 5-FU (800 mg/m² por día, en infusión continua los días 1-5 cada 3 semanas) y cisplatino (80 mg/m² durante una infusión de 2 horas el día 1, cada 3 semanas). Capecitabina en combinación con cisplatino fue no inferior a 5-FU en combinación con cisplatino en términos de SLP en el análisis por protocolo (HR: 0,81; IC 95%: 0,63- 1,04). La mediana de la SLP fue de 5,6 meses (Capecitabina + cisplatino) frente a 5,0 meses (5-FU + cisplatino). El HR de la duración de SG fue similar al HR de la SLP (HR: 0,85; IC 95%: 0,64- 1,13). La mediana de la duración de supervivencia fue de 10,5 meses (Capecitabina + cisplatino) frente a 9,3 meses (5-FU + cisplatino).

Los resultados de un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, que comparaba Capecitabina con 5-FU y oxaliplatino con cisplatino en pacientes con cáncer gástrico avanzado respaldan la utilización de Capecitabina para el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado (Estudio clínico 13). En este ensayo, mediante un diseño factorial, se aleatorizaron 1002 pacientes 2x2 a cada uno de los siguientes 4 brazos:

- ECF: epirubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como perfusión de dos horas en el día 1 cada 3 semanas) y 5-FU (200 mg/m² administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).
- ECX: epirubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), cisplatino (60 mg/m² como perfusión de 2 horas en el día 1 cada 3 semanas), y Capecitabina (625 mg/m² dos veces al día de forma continuada).
- EOF: epirubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como perfusión de 2 horas en el día 1 cada tres semanas), y 5-FU (200 mg/m² administrado diariamente mediante perfusión continua a través de una vía central).
- EOX: epirubicina (50 mg/m² como bolo en el día 1 cada 3 semanas), oxaliplatino (130 mg/m² administrado como perfusión de 2 horas en el día 1 cada tres semanas), y Capecitabina (625 mg/m² dos veces al día de forma continuada).

Los análisis principales de eficacia en la población por protocolo demostraron la no inferioridad de la Capecitabina frente a los regímenes basados en 5-FU (HR: 0,86; IC 95%: 0,8- 0,99) y del oxaliplatino frente a los regímenes basados en cisplatino (HR: 0,92; IC 95%: 0,80 -1,1). La mediana de SG fue de 10,9 meses en los regímenes basados en Capecitabina y de 9,6 meses en los basados en 5-FU. La mediana de la SG fue de 10,0 meses en los regímenes basados en cisplatino y de 10,4 meses en los basados en oxaliplatino.

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: metaanálisis

Un metaanálisis de seis ensayos clínicos (Estudio clínico 3, Estudio clínico 4, Estudio clínico 1,

IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS

Página 14 de 44

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Estudio clínico 5, Estudio clínico 11, Estudio clínico 12) apoya la utilización de Capecitabina en sustitución de 5-FU en monoterapia y en el tratamiento de combinación en cáncer gastrointestinal. El análisis conjunto incluye 3097 pacientes tratados con regímenes que contienen Capecitabina y 3074 tratados con regímenes que contienen 5-FU. La mediana del tiempo de SG fue de 703 días (IC 95%: 671- 745) en los pacientes tratados con regímenes que contenían Capecitabina y de 683 días (IC 95%: 646- 715) en los que fueron tratados con regímenes que contenían 5-FU. El HR para la SG fue de 0,94 (IC 95%: 0,89- 1,00; p= 0,0489) indicando que los regímenes que contienen Capecitabina no son inferiores a los regímenes que contienen 5-FU.

Cáncer de mama

Terapia de combinación con Capecitabina y docetaxel en el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

Los datos provenientes de un ensayo 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 o metastásico tras fallo a terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En ese ensayo, se aleatorizaron 255 pacientes en tratamiento con Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso y docetaxel en dosis de 75 mg/m² en perfusión IV durante 1 hora cada 3 semanas). Otros 256 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con docetaxel solo (100 mg/m² en perfusión IV durante 1 hora cada 3 semanas). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado con Capecitabina + docetaxel (p= 0,0126). La mediana de supervivencia fue de 442 días (Capecitabina + docetaxel) frente a 352 días (docetaxel solo). Los índices de respuesta objetiva globales en toda la población aleatorizada (evaluación del investigador) fue del 41,6% (Capecitabina + docetaxel) versus 29,7% (docetaxel sólo); p= 0,0058. El tiempo hasta progresión de la enfermedad fue superior en el brazo tratado con la combinación Capecitabina + docetaxel (p= <0,0001). La mediana de tiempo hasta la progresión fue 186 días (Capecitabina + docetaxel) versus 128 días (docetaxel solo).

Monoterapia con Capecitabina tras fallo a taxanos, quimioterapia que contenga antraciclinas o para aquellos pacientes en los que la terapia con antraciclinas no esté indicada.

Los datos provenientes de 2 ensayos 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. En estos ensayos, fueron tratados un total de 236 pacientes con Capecitabina (1250 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas seguido de una 1 semana de descanso). Los índices de respuesta objetiva globales (evaluación del investigador) fueron del 20% (primer ensayo) y 25% (segundo ensayo). La mediana del tiempo hasta progresión fue de 93 y 98 días. La mediana de supervivencia fue de 384 y 373 días.

Todas las indicaciones

En un metaanálisis 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 que desarrollaron el síndrome mano-pie tuvieron una mayor SG comparada con los pacientes que no desarrollaron el síndrome mano-pie: SG media de 1100 días (IC 95%: 1007- 1200) frente a 691 días (IC 95%: 638- 754) con un HR del 0,61 (IC 95%: 0,56- 0,66).

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos ha sido evaluada en pacientes tratados

con dosis de 502 a 3514 mg/m²/día. Los parámetros de Capecitabina, 5'-DFCR y 5'-DFUR medidos el día 1 y 14 fueron similares. El área bajo la curva (AUC) de 5-FU aumentó un 30-35% el día 14. La reducción de dosis de Capecitabina disminuye la exposición sistémica a 5-FU de forma mayor que la proporción de dosis, debido a una farmacocinética no lineal del metabolito activo.

Absorción

Tras la administración oral, la Capecitabina atraviesa la mucosa intestinal en forma de molécula intacta y se absorbe de modo rápido y extenso, transformándose posteriormente de forma amplia en los metabolitos 5'-DFCR y 5'-DFUR. La administración con alimentos reduce la velocidad de absorción de Capecitabina, pero solo modifica mínimamente el valor de AUC de 5'-DFUR y del AUC 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 α-fluoro-β-alanina (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 AUC_{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

En primer lugar, Capecitabina es metabolizada por la carboxiesterasa hepática en 5'-DFCR, que se transforma después en 5'-DFUR por la citidina deaminasa, localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Después, la activación catalítica 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 dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracil (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 DPD es el paso limitante. La deficiencia de DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de Capecitabina.

Eliminación

La vida media de eliminación (t_{1/2} en horas) de Capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU y FBAL fue 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 y 3,23, respectivamente. Los metabolitos de la Capecitabina se eliminan fundamentalmente por excreción urinaria. El 95,5% de la dosis administrada de Capecitabina se recoge en orina. La excreción fecal es mínima (2,6%). El principal metabolito excretado en la orina es FBAL, representando un 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina.

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 AUC) ni del docetaxel o paclitaxel sobre la farmacocinética del 5'-DFUR.

Pacientes con cáncer colorrectal

Se ha realizado un análisis de farmacocinética en la población tras el tratamiento con Capecitabina de 505 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, aspartato aminotransferasa (AST) y alamina aminotransferasa (ALT) no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética del 5'-DFUR, 5-FU y FBAL.

Ancianos:

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 AUC del FBAL aumentó con la edad (20% de aumento en la edad supone un 15% de aumento en el AUC del FBAL). Este aumento es debido probablemente a un cambio en la función renal.

Pacientes con Insuficiencia Hepática debido a metástasis hepáticas:

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

Pacientes con Insuficiencia Renal:

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

Factores étnicos:

Tras la administración oral de 825 mg/m² de Capecitabina dos veces al día durante 14 días, los pacientes japoneses (n=18) tuvieron una C_{max} inferior, alrededor de un 36%, y un AUC un 24% menor de Capecitabina que los caucásicos (n=22). Los pacientes japoneses tuvieron también una C_{max} un 25% inferior y una AUC un 34% menor de FBAL que los 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).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

DEREBEL® debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. Se recomienda una monitorización de 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 **DEREBEL®** de 1250 mg/m² y 1000 mg/m² se recogen en las tablas 5 y 6, respectivamente.

Los comprimidos de **DEREBEL®** deben ser ingeridos con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

Los comprimidos de **DEREBEL®** no se deben triturar ni dividir. En caso de exposición a comprimidos de **DEREBEL®** triturados o divididos pueden aparecer reacciones adversas relacionadas.



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Monoterapia: Cáncer de Colon, Colorrectal y de Mama

La dosis inicial recomendada de **DEREBEL®**, 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 por vía oral, dos veces al día (mañana y noche; equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m²) durante 14 días, seguidos de 7 días de descanso sin tratamiento. El tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III se recomienda durante un total de 6 meses.

Tratamiento en Combinación: Cáncer de Colon, Colorrectal y Gástrico

La dosis inicial recomendada de **DEREBEL®** debe reducirse a 800– 1000 mg/m² cuando se administra 2 veces al día durante 14 días seguido de un período de descanso de 7 días, o 625 mg/m² 2 veces al día cuando se administra de forma continuada. En la combinación con irinotecán, 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 irinotecán. La inclusión de agentes biológicos en un régimen de combinación no influye en la dosis inicial de **DEREBEL®**.

Para aquellos pacientes que reciban **DEREBEL®** en combinación con cisplatino, la hidratación y la premedicación antiemética, de acuerdo con el prospecto de cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban **DEREBEL®** 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.

Tratamiento en Combinación: Cáncer de Mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada en el tratamiento de cáncer de mama metastásico es de 1250 mg/m² de **DEREBEL®** dos veces al día durante 14 días, seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m² en perfusión IV, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con prospecto de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación **DEREBEL®** más docetaxel.

Cálculo de la Dosis de DEREBEL®:

En la **Tabla 5** se indica la dosis diaria estándar y reducida de **DEREBEL®** a ser administrada, según la superficie corporal, y el número de comprimidos administrados en cada dosis, para una dosis inicial de 1250 mg/m².

Tabla 5 Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1250 mg/m²

Nivel de Dosis inicial de 1250 mg/m ² (dos veces al día)				
Superficie corporal (m ²)	Dosis completa 1250 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o de 500 mg por administración (cada toma debe ser administrada por la mañana y por la noche)	Dosis reducida (75%)	Dosis reducida (50%)
			950 mg/m ²	625 mg/m ²
Dosis por		Dosis por		Dosis por

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

	administración (mg)	150 mg	500 mg	administración (mg)	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

En la **Tabla 6** se indica la dosis diaria estándar y reducida de **DEREBEL®** a ser administrada, según la superficie corporal, y el número de comprimidos administrados en cada dosis, para una dosis inicial de 1000 mg/m².

Tabla 6 Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Capecitabina de 1000 mg/m²

Nivel de Dosis inicial de 1000 mg/m² (dos veces al día)					
Superficie corporal (m ²)	Dosis completa 1000 mg/m ²	Número de comprimidos de 150 mg y/o de 500 mg por administración (cada toma debe ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
		150 mg	500 mg		
	Dosis por administración (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:

General

La toxicidad causada por la **DEREBEL®** puede ser manejada mediante tratamiento sintomático o interrupción o ajuste de la dosificación. Cuando se ha reducido la dosis, la misma no debe ser

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT

Página 19 de 44

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
 Comprimidos Recubiertos

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 ejemplo alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con **DEREBEL®** sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada a grave. Las dosis de **DEREBEL®** no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación, se incluyen las modificaciones posológicas (Tabla 7).

Tabla 7 Pauta de reducción de dosis de Capecitabina (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)

Grados de toxicidad *	Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de posología para el ciclo siguiente (% de la dosis inicial)
Grado 1		
	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
2° aparición		75%
3° aparición		50%
4° aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	No procede
Grado 3		
1° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
2° aparición		50%
3° aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	No procede
Grado 4		
1° aparición	Suspender definitivamente, o si el médico considera que es mejor para el paciente continuar, interrumpir hasta volver al grado 0-1	50%
2° aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	No procede

*Según los Criterios Comunes 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 3.0, excepto para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia (ver **ADVERTENCIAS**).

Hematología: Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ no deberán ser tratados con **DEREBEL®**. 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 **DEREBEL®**.

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza DEREDEL® en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros medicamentos:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza **DEREBEL®** en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo a la Tabla 7 para **DEREBEL®** y conforme a lo indicado en el prospecto de el (los) otro(s) medicamento(s).

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

Si durante el ciclo el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con **DEREBEL®**, se debe continuar el tratamiento con **DEREBEL®** 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 **DEREBEL®** cuando se cumplan los requerimientos para reiniciarlo.

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

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza DEREDEL® de forma continua en combinación con otros medicamentos:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza **DEREBEL®** de forma continua en combinación con otros agentes se deben realizar según lo indicado en la Tabla 7 para **DEREBEL®** y de acuerdo a lo indicado en su prospecto para el(los) otro(s) medicamento(s).

Ajuste de Posología en 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: **DEREBEL®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr basal: <30 ml/min.). La incidencia de las reacciones adversas grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr basal: 30-50 ml/min.) está aumentada con respecto a la población general, por lo cual se recomienda una reducción del 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m². En pacientes con insuficiencia renal moderada basal con dosis inicial de 1000 mg/m² no es necesaria una reducción de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr basal: 51-80 ml/min.) no es necesario un ajuste de la dosis inicial.

Se recomienda realizar un monitoreo e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la Tabla 7 el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el ClCr calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con **DEREBEL®**. 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").

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

Pacientes de Edad Avanzada: Durante el tratamiento con **DEREBEL®** 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 ≥60 años en comparación con los más jóvenes.

Cuando Capecitabina se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes de edad

avanzada (≥ 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 más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes ≥ 60 años.

- *En combinación con Docetaxel:* Se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en pacientes de ≥ 60 años. Para pacientes de ≥ 60 años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de **DEREBEL®** al 75% (950 mg/m² 2 veces por día). Si no se observa toxicidad en pacientes mayores de 60 años tratados con una dosis inicial reducida de **DEREBEL®** en combinación con docetaxel, la dosis de **DEREBEL®** podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² 2 veces por día.

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a Capecitabina, o a cualquiera de los excipientes o a fluoruracilo.
- No debe administrarse a pacientes con déficit completo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- Embarazo y lactancia,
- Leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min.),
- Tratamiento reciente o concomitante brivudina (ver **ADVERTENCIAS**)

Si existen contraindicaciones para cualquiera de los agentes del régimen combinado, este agente no debe ser empleado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos tóxicos que limitan la dosis: Los 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 puede inducir la aparición de diarrea. Se deben monitorear cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa, administrar líquidos y reponer electrolitos si presentan deshidratación. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (por ejemplo, loperamida). Se considera diarrea grado 2 al aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, diarrea de grado 4 como un aumento de ≥ 10 deposiciones/día o melena, o la necesidad de soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Deshidratación: La deshidratación se debe prevenir o tratar 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 se da concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos. 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 y corregirse la deshidratación. El tratamiento no se reiniciará hasta que el paciente se haya rehidratado 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

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

Síndrome Mano-pie (también conocido como *reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia*): El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

El síndrome mano-pie de grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente. El síndrome mano-pie de grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que le causan al paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. El síndrome mano-pie persistente o grave (grado ≥ 2) puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares, lo cual puede afectar a la identificación del paciente. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 o 3, se debe interrumpir la administración de Capecitabina, hasta que desaparezca el efecto o disminuya la intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de Capecitabina deben disminuirse. Cuando Capecitabina 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 su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino. En pacientes tratados con Capecitabina existe cierta evidencia que el dexpanthenol es eficaz en la profilaxis del síndrome mano-pie.

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

Hipo o Hipercalcemia: Se ha observado hipo e hipercalcemia durante el tratamiento con Capecitabina. Se debe tener precaución en pacientes con hipo e hipercalcemia preexistentes (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Enfermedad del Sistema Nervioso Central o Periférico: Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, por ejemplo, metástasis cerebrales o neuropatía (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Diabetes Mellitus o Alteraciones de los Electrolitos: Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o con alteración de los electrolitos, ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento con Capecitabina (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Anticoagulación con derivados de Cumarinas: En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el AUC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por Capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En pacientes que reciben anticoagulantes derivados cumarínicos por vía oral concomitantemente con Capecitabina se debe evaluar estrechamente la respuesta de anticoagulación (RIN o tiempo de protrombina), con el objeto de ajustar la dosis de anticoagulante.

Brivudina

Brivudina no debe ser administrada concomitantemente con Capecitabina. Se han reportado casos mortales después de esta interacción medicamentosa. Debe haber al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el comienzo de la terapia con Capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de Capecitabina (ver **CONTRAINDICACIONES e Interacción con otros medicamentos**). En el caso de una administración accidental de brivudina a pacientes que están siendo tratados con Capecitabina, deberían tomarse medidas efectivas para reducir la toxicidad de Capecitabina. Se recomienda acudir inmediatamente al hospital. Deberían iniciarse todas las medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Insuficiencia Hepática: En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorear cuidadosamente el uso de Capecitabina en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. La administración de Capecitabina deberá ser interrumpida si se presentan aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina $>3,0$ por encima del límite superior normal (xLSN) o de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST) de $>2,5$ xLSN. El tratamiento con Capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0$ xLSN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5$ xLSN.

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

Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como, 5-Fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte. En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor. La actividad de la DPD limita la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo (ver **FARMACOCINÉTICA**). Los pacientes con deficiencia de DPD tienen por tanto un incremento del riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

La toxicidad relacionada con la deficiencia de DPD se suele producir durante el primer ciclo de tratamiento o después de un incremento de la dosis.

Deficiencia completa de DPD

La deficiencia completa de DPD es rara (0,01-0,5% de la población caucásica). Los pacientes con deficiencia completa de DPD tienen un mayor riesgo de reacciones potencialmente mortales o mortales, y no deben recibir tratamiento con Capecitabina (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta entre el 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta junto con otras medidas de rutina para la reducción de la dosis. La reducción de la dosis inicial puede

afectar a la eficacia del tratamiento. En ausencia de toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Test de deficiencia de DPD

Se recomienda realizar pruebas fenotípicas y/o genotípicas antes del inicio de tratamiento con Capecitabina a pesar de las dudas sobre las metodologías óptimas de pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las guías clínicas aplicables.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar las mutaciones raras del gen DPYD antes del tratamiento puede servir para identificar pacientes con deficiencia de DPD.

Las cuatro variantes DPYD c.1905+1G>A (también conocida como DPYD*2^A), c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3, pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un riesgo incrementado de toxicidad grave o potencialmente mortal.

Determinadas mutaciones homocigotas y mutaciones heterocigotas compuestas en el locus del gen DPYD (por ejemplo, combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) son conocidas por producir una ausencia completa o casi completa de la actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del DPYD (incluyendo las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo heterocigoto c.1905+1G>A en el gen DPYD en los pacientes caucásicos es de alrededor del 1%, 1,1% para las variantes c.2846A>T, 2,6-6,3% para c.1236G>A/HapB3, y del 0,07% al 0,1% para c.1679T>G.

Los datos de la frecuencia de las cuatro variantes de DPYD en poblaciones distintas a la caucásica son limitados. En este momento, las cuatro variantes de DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran virtualmente ausentes en poblaciones de origen africano (-americano) o asiático.

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo (U), el sustrato endógeno de la DPD.

Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un riesgo incrementado de toxicidad. A pesar de las dudas sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y ≤ 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidina. Un nivel de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debería considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociarse con un riesgo incrementado de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

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 clínicamente se considere apropiado.

Reacciones cutáneas graves

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

Monitorización durante el tratamiento

Capecitabina: no existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Interacción con otros Medicamentos

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Anticoagulantes derivados de la Cumarina: Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con Capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen algunos días y hasta varios meses tras iniciar la terapia con Capecitabina y, en algunos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Capecitabina. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con Capecitabina aumentó el AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de RIN, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que Capecitabina 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 deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o RIN) y ajustar la dosis del anticoagulante 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 con esta droga. Se debe monitorear regularmente a aquellos pacientes que toman fenitoína concomitantemente con Capecitabina para detectar aumento de su concentración plasmática de fenitoína.

Ácido Folínico: En estudios de combinación de Capecitabina y ácido folínico (leucovorina) se mostró que el ácido folínico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de Capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico: la dosis máxima tolerada de Capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² por día, mientras que es solo de 2000 mg/m² por día cuando se combina con ácido folínico (30 mg, 2 veces por día por vía oral). Puede ser relevante un aumento de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de Capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico para la deficiencia de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico.

Brivudina: Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre la brivudina y las fluoropiridinas (por ejemplo, Capecitabina, 5-FU, tegafur), originada por la inhibición de la dihidropirimidín dehidrogenasa por la brivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, Capecitabina no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (*Véase CONTRAINDICACIONES*). Debe existir al menos un periodo 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. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 horas después de la última dosis de capecitabina.

Antiácidos: Se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de Capecitabina. Se observó un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de Capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

Alopurinol: Se han registrado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la

IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT

19

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Página 26 de 44

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

eficacia de 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con Capecitabina.

Interacción con Citocromo P-450 2C9: Además de la warfarina, no hay estudios formales sobre interacciones entre Capecitabina y otros sustratos del CYP2C9. Se debe tener precaución cuando Capecitabina se coadministra con sustratos 2C9 (por ejemplo, fenitoína). Ver también interacciones con anticoagulantes y derivados de cumarina.

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

Radioterapia: La dosis máxima tolerada de Capecitabina en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m² mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la dosis máxima tolerada 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 en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a Capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o platino total.

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

Interacción con Alimentos: En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar Capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos, se recomienda administrar Capecitabina con alimentos. La administración con los mismos disminuye el índice de absorción de Capecitabina. (Véase **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**)

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad

En los estudios de toxicidad realizados con dosis múltiples, la administración oral diaria de Capecitabina a macacos de Java y ratones se asoció a efectos tóxicos sobre los sistemas gastrointestinal, linfoide y hematopoyético, típico de las fluoropirimidinas. Estos efectos tóxicos fueron reversibles. Se ha observado con Capecitabina toxicidad cutánea, caracterizada por cambios degenerativos/regresivos. La Capecitabina no causó toxicidad hepática ni sobre el SNC. Se ha detectado toxicidad cardiovascular (por ejemplo, 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.

Durante los estudios de fertilidad estándar, se observó una alteración de la fertilidad en ratones hembras tratadas con Capecitabina; sin embargo, este efecto revirtió 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**.

La Capecitabina 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 (por ejemplo, 5-FU), la Capecitabina mostró efecto clastogénico sobre los linfocitos humanos (*in vitro*) y una tendencia positiva en los tests de micronúcleo de médula ósea murina (*in vivo*)

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo mientras son tratadas con Capecitabina. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Capecitabina, esta debe ser informada acerca del riesgo potencial para el feto. Se debe utilizar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Capecitabina.

Basado en hallazgos de toxicidad genética, los pacientes varones con pareja femenina con capacidad reproductora deben usar un tratamiento eficaz de anticoncepción durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última dosis de Capecitabina

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si Capecitabina se elimina en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de Capecitabina en la producción de leche o su presencia en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de Capecitabina y sus metabolitos en la leche. Dado que el potencial daño para el lactante es desconocido, se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con Capecitabina y hasta 2 semanas después de la dosis final.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Capecitabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Capecitabina puede causar mareos, fatiga y náuseas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Capecitabina 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 (RAM) 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.



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de Capecitabina se enumeran en la tabla 8 para Capecitabina administrada en monoterapia y en la tabla 9 para Capecitabina administrada en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Para clasificar las RAM por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$). Las RAM se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Capecitabina en Monoterapia

En la tabla 8 se incluyen las RAM 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 (estudios clínicos 1, 3, y 4). Las RAM se añaden en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida del análisis combinado.

Tabla 8 Resumen de las RAM notificadas en pacientes tratados con Capecitabina en monoterapia



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes Todos los grados	Frecuentes Todos los grados	Poco Frecuentes Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de Relevancia médica	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
Infecciones e infestaciones	-	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, Abscesos dentales	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	-	-	Lipoma	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	-	Neutropenia, Anemia	Neutropenia febril, Pancitopenia, Granulocitopenia, Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia hemolítica, Aumento del índice normalizado internacional (RIN)/Tiempo prolongado de protrombina	
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Deshidratación, Disminución del peso	Diabetes, Hipopotasemia, Alteración del apetito, Malnutrición, Hipertrigliceridemia,	
Trastornos psiquiátricos	-	Insomnio, Depresión	Estado de confusión, Ataques de pánico, Humor deprimido, Disminución de la libido	
Trastornos del sistema nervioso	-	Cefalea, Letargia, Vértigo, Parestesia, Disgeusia	Afasia, Alteración de la memoria, Ataxia, Síncope, Trastorno del equilibrio, Trastornos sensoriales, Neuropatía periférica	Leucoencefalopatía tóxica (muy rara)
Trastornos oculares	-	Aumento del lagrimeo, Conjuntivitis, Irritación ocular	Agudeza visual disminuida, Diplopía	Estenosis del conducto lacrimal (rara), alteración corneal (rara), queratitis (rara), queratitis puntiforme (rara)
Trastornos del oído y del laberinto	-	-	Vértigo, Dolor de oídos	
Trastornos cardíacos	-	-	Angina inestable, Angina de pecho, Isquemia miocárdica/infarto, Fibrilación atrial, Arritmia, Taquicardia, Taquicardia sinusal, Palpitaciones	Fibrilación ventricular (rara), prolongación QT (rara), Torsade de pointes (rara), bradicardia (rara), vasoespasmo (rara)
Trastornos vasculares	-	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas, Hipertensión, Petequias, Hipotensión, Rubor con sensación de calor, Sensación de frío periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Disnea, Epistaxis, Tos, Rinorrea	Embolia pulmonar, Neumotórax, Hemoptisis, Asma, Disnea de esfuerzo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estomatitis, 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 bajo, Esofagitis, Malestar abdominal, Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Colitis, Sangre en las heces	
Trastornos hepatobiliares	-	Hiperbilirrubinemia, Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Ictericia	Insuficiencia hepática (rara), hepatitis colestásica (rara)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome eritrodiseftesia palmo-plantar**	Erupción, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Erupción macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal	Ampollas, Úlceras cutáneas, Erupción, Urticaria, Reacción de fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hipersensibilización a la radiación.	Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy rara)

TUTEUR S.A. C. S. R. L.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT

Página 30 de 44

Farm. Jorgelina Ferrin
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. C. S. R. L. A



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

rastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	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	-	-	Hidronefrosis, Incontinencia urinaria, Hematuria, Nicturia, Aumento de la creatinina sanguínea	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	-	-	Hemorragia vaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga, Astenia	Pirexia, Edema periférico, Malestar, Dolor torácico	Edema, Escalofríos, Sintomatología gripal, Rigidez, Aumento de la temperatura corporal	

** Basado en la experiencia poscomercialización, el síndrome eritrodismestesia palmo-plantar persistente o grave puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares.

Capecitabina en terapia de combinación

La tabla 9 recoge aquellas RAM 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 RAM se han añadido en el grupo de frecuencia apropiado (Muy frecuentes o Frecuentes) 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 8). Las RAM poco frecuentes notificadas con la terapia de combinación de Capecitabina concuerdan con las RAM notificadas con Capecitabina en monoterapia o notificadas con Capecitabina en monoterapia junto con el medicamento de combinación (en la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente).

Algunas de las RAM 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 9 Resumen de las RAM 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 <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario, Candidiasis oral, Infección del tracto respiratorio superior, Rinitis, Gripe, *Infección, Herpes oral	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	*Neutropenia, *Leucopenia, *Anemia, *Fiebre neutropénica, Trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, *Neutropenia febril	

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT

ALBERTO BARROS
APODERADO

Página 31 de 44

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	Hipersensibilidad	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito	Hipopotasemia, Hiponatremia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia, Hiperglicemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Alteraciones del sueño, Ansiedad	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Parestesia y disestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía periférica sensitiva, Disgeusia, Cefalea	Neurotoxicidad, Temblor, Neuralgia, Reacción de hipersensibilidad, Hipoestesia	
<i>Trastornos oculares</i>	Aumento del lagrimeo	Trastornos visuales, Ojo seco, Dolor ocular, Alteración visual, Visión borrosa	
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	Zumbido en los oídos, Hipoacusia	
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	Fibrilación atrial, Isquemia cardíaca/infarto	
<i>Trastornos vasculares</i>	Edema de las extremidades inferiores, Hipertensión, *Embolismo y trombosis	Rubor, Hipotensión, Crisis hipertensiva, Acaloramiento, Flebitis	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Dolor en la garganta, Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía	



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

<i>Trastornos gastrointestinales</i>	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	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Alteración de la función hepática	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia, Alteración ungueal	Hiperhidrosis, Erupción eritematosa, Urticaria, Sudores nocturnos	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia, Artralgia, Dolor en las extremidades	Dolor en la mandíbula, Espasmos musculares, Trismo, Debilidad muscular	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Hematuria, Proteinuria, Disminución del aclaramiento renal de creatinina, Disuria	Insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación (rara)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Pirexia, Debilidad, *Letargia, Intolerancia a temperatura	Inflamación de la mucosa, 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 perfusión, Dolor en el lugar de la inyección	
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Contusión	

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

Descripción de las reacciones adversas relevantes

Síndrome mano-pie

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 metaanálisis 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 2066 pacientes (43%)

después de un tiempo medio de 239 días tras el inicio del tratamiento con Capecitabina (IC 95%: 201- 288). En todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar el síndrome mano-pie fueron estadísticamente significativas: 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 del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), sexo femenino, y un buen estado general en la escala ECOG (0 frente ≥ 1).

Diarrea.

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

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina mostraron que, en todos los estudios combinados, las siguientes covariables asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: aumento de la dosis inicial de Capecitabina (gramos), aumento en la duración del tratamiento del estudio (semanas), aumento de la edad (incrementos de 10 años), y el sexo femenino. Las siguientes covariables asociadas con una disminución en el riesgo de desarrollar diarrea fueron estadísticamente significativas: 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

Además de las RAM descritas en las tablas 8 y 9, 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 RAM con una incidencia menor al 0,1%: cardiomiopatía, insuficiencia cardiaca, muerte súbita, y extrasístoles ventriculares.

Encefalopatía

Además de las RAM descritas en las tablas 8 y 9, 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%.

Exposición a comprimidos de Capecitabina triturados o divididos:

En el caso de exposición a comprimidos de Capecitabina triturados o divididos, han sido reportadas las siguientes reacciones adversas: irritación ocular, inflamación ocular, erupción cutánea, cefalea, parestesia, diarrea, náusea, irritación gástrica y vómitos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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 los 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 los < 60 años.

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 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

Los resultados de un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con los datos de más de 4700 pacientes tratados con Capecitabina mostraron que, en todos los estudios combinados, la asociación del 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, fue estadísticamente significativa.

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de seguridad realizado en pacientes con insuficiencia renal basal tratados con Capecitabina en monoterapia (cáncer colorrectal) mostró un incremento en la incidencia de las reacciones adversas grado 3 y 4 relacionadas con el tratamiento si se compara con los pacientes con función renal normal (36% en pacientes sin insuficiencia renal n=268, versus 41% en leves n=257 y 54% en moderados n=59, respectivamente) (ver sección 5.2). Los pacientes con función renal moderadamente alterada mostraron un aumento en la reducción de dosis (44%) versus 33% y 32% en pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve, así como un incremento en los abandonos prematuros del tratamiento (21% de retiradas durante los primeros dos ciclos) versus el 5% y 8% de los pacientes sin insuficiencia renal o insuficiencia leve.

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

DEREBEL 150 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

DEREBEL 500 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT

28

Página 35 de 44

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 55.114

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina, o en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2021-06507208-APN-DGA#ANMAT

Página 36 de 44


Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87961627 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.26 16:03:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.26 16:03:40 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO: FOIL DE ALUMINIO

TUTEUR
Capecitabina 150 mg

Lote:

Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87961627 ROT PRIM 150

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.26 16:31:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.26 16:31:54 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO: FOIL DE ALUMINIO

TUTEUR
Capecitabina 500 mg

Lote:
Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87961627 ROT PRIM 500

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.26 16:32:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.26 16:32:06 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO: ESTUCHE

DEREBEL®
CAPECITABINA 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase con 10 comprimidos recubiertos.

Cada comprimido recubierto de contiene: Capecitabina 150 mg. Excipientes: c.s.

CONSERVACIÓN: Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 55.114

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina o en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual rótulo llevarán las presentaciones por 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87961627 ROT SEC 150

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.26 16:32:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.26 16:32:18 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO: ESTUCHE

DEREBEL®
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase con 10 comprimidos recubiertos.

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 500 mg. Excipientes: c.s.

Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 55.114

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina o en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 120 comprimidos recubiertos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87961627 ROT SEC 500

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.26 16:32:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.26 16:32:29 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO: ESTUCHE

DEREBEL®
CAPECITABINA 150 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase con 250 comprimidos recubiertos (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 150 mg. Excipientes: c.s.

Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 55.114

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina o en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgetina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87961627 ROT SEC 150 250comp

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.26 16:32:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.26 16:32:40 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO: ESTUCHE

DEREBEL®
CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envase con 250 comprimidos recubiertos (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 500 mg. Excipientes: c.s.

Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 55.114

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina o Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina o en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-87961627 ROT SEC 500 250comp

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.26 16:36:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.26 16:36:19 -03:00