



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N°

4090

BUENOS AIRES,

13 JUN 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005359-14-3 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 DEREHEL / CAPECITABINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg - 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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N°

6077/97.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

4 0 9 0

Que a fojas 147 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada DEREBEL / CAPECITABINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg - 500 mg, aprobada por Certificado Nº 55.114 y Disposición Nº 3784/09, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 52 a 64, 78 a 90 y 104 a 116, para los prospectos, de fojas 66 a 69, 92 a 95 y 118 a 121, para los rótulos y de fojas 70 a 77, 96 a 103 y 122 a 129, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3784/09 los prospectos autorizados por las fojas 52 a 64, los rótulos autorizados por las fojas 66 a 69 y la información para el paciente



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 4090

autorizada por las fojas 70 a 77, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.114 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005359-14-3

DISPOSICIÓN Nº 4090


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

9
js



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**4090** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.114 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: DEREBEL / CAPECITABINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 150 mg – 500 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3784/09.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-017400-08-2.-

5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 1378/11.-	Rótulos de fs. 66 a 69, 92 a 95 y 118 a 121, corresponde desglosar de fs. 66 a 69. Prospectos de fs. 52 a 64, 78 a 90 y 104 a 116, corresponde desglosar de fs. 52 a 64. Información para el paciente de fs. 70 a 77, 96 a 103 y 122 a 129, corresponde desglosar de fs. 70 a 77.-

2



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.114 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**13 JUN 2014**.....del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-005359-14-3

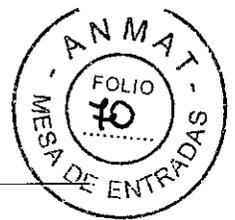
DISPOSICIÓN Nº **4090**

J Js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

4090

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 sólo 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. Sólo tras 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.

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

ALBERTO F. BARROS
APODERADO

Farm. **Jorgelina Ferrini**
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
1



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



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 anteriormente 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 graves de hígado o riñón
- Si tiene una deficiencia conocida de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa (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 padece problemas de hígado o riñón
- 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 desequilibrio del calcio (observado en análisis de sangre)
- Si padece diabetes
- 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)

Deficiencia de DPD (dihidropirimidina dehidrogenasa): La deficiencia de DPD, es una condición rara presente al nacer que no suele asociarse con problemas de salud, a menos que tome ciertos medicamentos. Si tiene una deficiencia no reconocida de DPD y toma Capecitabina puede padecer los efectos adversos graves mencionados en el ítem 4. 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.

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



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

4090

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

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®**.

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 a 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.

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

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

Su médico le recetará una 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 prescrito por su médico.
- Tome los comprimidos antes de que hayan pasado 30 minutos después de haber terminado de desayunar o cenar.
- Es importante que tome su medicamento según se lo haya recetado su médico.

4090

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 que esté tomando anticoagulantes cumarínicos (que contienen por ejemplo: fenprocumona), 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, este medicamento 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.

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

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

- **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.

4090

Detectados a tiempo, estos efectos adversos normalmente mejoran a los 2 ó 3 días de dejar el fármaco. No obstante, si estos efectos adversos continúan, póngase en contacto con su médico inmediatamente. Puede que su médico le aconseje reanudar el tratamiento con una dosis más baja.

Además de lo anterior, cuando **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 siempre a su médico inmediatamente** 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
- Falta de sueño (insomnio), dolor de cabeza, somnolencia, mareos, sensación de hormigueo o entumecimiento en la piel, alteraciones del gusto
- Irritación ocular
- Inflamación de las venas (tromboflebitis)
- Dificultad para respirar, hemorragias nasales
- 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
- Inflamación de la piel
- Disminución de las células sanguíneas incluyendo plaquetas, (detectado en análisis)
- Alergia

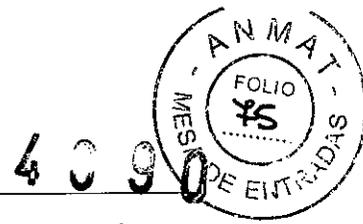
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



- Diabetes, malnutrición, aumento de triglicéridos en sangre
- Estado de confusión
- Dificultad para hablar, problemas de memoria, pérdida de coordinación motora, trastorno del equilibrio, desmayo, daño en los nervios (neuropatía) y problemas con la sensibilidad
- 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 venas profundas (trombosis venosa profunda) 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, ampollas en la piel, 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
- Aumento de la creatinina en sangre (signo de disfunción renal)
- Sangrado inusual de la vagina
- Hinchazón (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:

- Incremento del azúcar en sangre
- Dolor neuropático
- Inflamación de las venas
- Dolor o sensación alterada / anormal en la boca, dolor en la mandíbula
- Sudoración, sudor nocturno
- Espasmo muscular
- 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 10.000 personas), incluyen:

- Fallo hepático
- Inflamación 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 des pointes* y bradicardia)

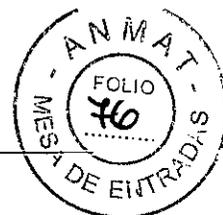
Si está preocupado por alguno de estos u otros efectos inesperados, consulte a su médico. Si considera que alguno de estos efectos adversos que sufre es grave o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
ABOGERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.6



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



5. Sobredosificación con DEREBEL®

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, melancolía, depresión, 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.

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.
- 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.

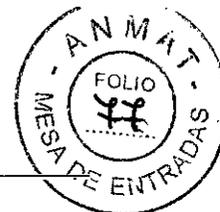
DEREBEL® 500 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



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

4 0 9 0

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 55.114

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina y, alternativamente, en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO: ESTUCHE

DEREBEL®
Capecitabina 150 mg
Comprimidos Recubiertos

4090

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

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.

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

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina y, alternativamente, 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 P. BARROS
APODERADO

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO: ESTUCHE

DEREBEL®
Capecitabina 150 mg
Comprimidos Recubiertos

4090

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

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.

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

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina y, alternativamente, 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 P. BARROS
APODERADO

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO: ESTUCHE

DEREBEL®
Capecitabina 500 mg
Comprimidos Recubiertos

4090

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

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.

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

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina y, alternativamente, 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 P. BARROS
APODERADO


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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO: ESTUCHE

DEREBEL®
Capecitabina 500 mg
Comprimidos Recubiertos

4090

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 250 comprimidos recubiertos (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

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.

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

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina y, alternativamente, en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

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

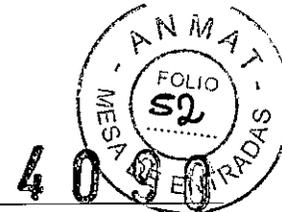
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

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



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 antraciclinas.

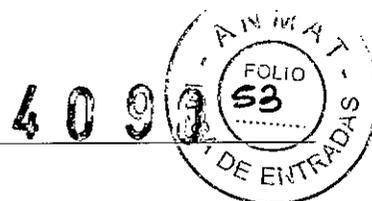
DEREBEL® está indicado como monoterapia, en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la terapia con taxanos y con un esquema quimioterápico que haya incluido antraciclinas o para aquellos pacientes en los que esta droga no esté indicada.

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

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Capecitabina es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrada por vía oral, es convertida enzimáticamente al principio activo 5-fluorouracilo (5-FU). La carboxil-esterasa hepática hidroliza gran parte del compuesto a 5'-deoxi-5'-fluorocitidina (5'-DFCR) y la citidina deamidasa, una enzima presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo los tumores, convierte posteriormente la 5'-DFCR en 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR). Luego, la enzima timidino fosforilasa, hidroliza la 5'-DFUR a la sustancia activa 5-FU. Numerosos tejidos del organismo contienen timidino fosforilasa y ciertos carcinomas humanos contienen esta enzima en concentraciones mayores que en los tejidos circundantes. Las células, tanto normales como tumorales, metabolizan el 5-FU a 5-fluoro-2-deoxiuridina monofosfato (FdUMP) y 5-fluorouridina trifosfato (FUTP). Estos metabolitos causan lesión celular mediante dos mecanismos diferentes: 1) FdUMP y el cofactor folato (N^{5-10} -metiltetrahidrofolato) se unen a la enzima timidilato sintetasa (TS) para formar un complejo ternario ligado en forma covalente. Esta unión inhibe la formación del timidilato a partir de 2'-deoxiuridilato. El timidilato es el precursor necesario de la timidina trifosfato, la cual es esencial para la síntesis del ADN, de modo que una deficiencia de este compuesto puede inhibir la división celular. 2) Las enzimas nucleares de transcripción pueden incorporar erróneamente FUTP en lugar de uridina trifosfato (UTP) durante la síntesis del ARN. Este error metabólico puede interferir con el proceso de síntesis del ARN y de las proteínas.

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

Capecitabina es metabolizada extensamente por vía enzimática a 5-FU. El 5-FU se cataboliza por la enzima dihidropirimidín dehidrogenasa (DPD) a dihidro-5-fluorouracilo (FUH₂) el cual es mucho menos tóxico. La dihidropirimidínasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad de la dihidropirimidín dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de Capecitabina.

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

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

Ancianos: En este grupo de pacientes no se han observado alteraciones en la farmacocinética del 5'-DFUR ni del 5-FU. Sin embargo el área bajo la curva del FBAL aumentó con la edad, probablemente debido a un cambio en la función renal.

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.2



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



4090

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

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

Insuficiencia Renal: En pacientes con cáncer e insuficiencia renal leve a grave, no hay evidencia de que exista un efecto del clearance de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Se observó que el clearance de creatinina influye sobre la exposición sistémica a 5-DFUR y a FBAL.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de **DEREBEL®** deben ser ingeridos con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. El tratamiento será interrumpido si se observa enfermedad en progresión o toxicidad no manejable.

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. 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 premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino. Para aquellos pacientes que reciban **DEREBEL®** en combinación con oxaliplatino, se recomienda premedicación antiemética, de acuerdo con la ficha técnica 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 intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la ficha técnica 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 I** 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.

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos

409



Tabla I					
Nivel de Dosis inicial de 1250 mg/m ² (dos veces al día)					
Superficie corporal (m ²)	Dosis completa 1250 mg/m ²			Dosis reducida (75%) 950 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 625 mg/m ²
	Dosis por administración (mg)	Número de comprimidos por cada administración (mañana y noche)		Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
		150 mg	500 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 II** 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 II					
Nivel de Dosis inicial de 1000 mg/m ² (dos veces al día)					
Superficie corporal (m ²)	Dosis completa 1000 mg/m ²			Dosis reducida (75%) 750 mg/m ²	Dosis reducida (50%) 500 mg/m ²
	Dosis por administración (mg)	Número de comprimidos por cada administración (mañana y noche)		Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
		150 mg	500 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

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

ALBERTO P. BARROS
 APODERADO

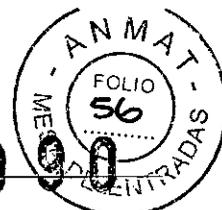
Ajustes Posológicos durante el Tratamiento:

Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente respecto a la toxicidad. La toxicidad causada por la **DEREBEL®** puede ser manejada mediante tratamiento sintomático o bien mediante interrupción o ajuste de la dosificación. Cuando se ha reducido la dosis, la misma no debe ser incrementada posteriormente. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ejemplo alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



4000

podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. 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 III).

Tabla III		
Modificaciones posológicas recomendadas para la monoterapia con DEREBEL® (ciclo de 3 semanas o tratamiento continuo)		
Grados de toxicidad*	Durante un ciclo de terapia	Ajuste de posología para el ciclo siguiente (% de la dosis inicial)
Grado 1		
	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
Grado 2		
1° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
2° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
3° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
4° aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	No prosigue
Grado 3		
1° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
2° aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
3° aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	No prosigue
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 prosigue

*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 x 10⁹/L y/o recuento de trombocitos < 100 x 10⁹/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 x 10⁹/L o que el recuento de plaquetas cae por debajo de 75 x 10⁹/L, se debe interrumpir el tratamiento con **DEREBEL®**.

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza **DEREBEL® en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes:**

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 III anterior para **DEREBEL®** y conforme a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) agente(s).

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

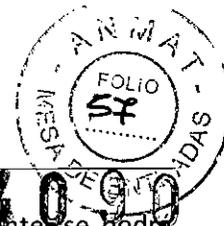
Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con **DEREBEL®**, se debe continuar el tratamiento con **DEREBEL®** y se debe ajustar la dosis del otro agente de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica.

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

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



Si el tratamiento con el(los) otro(s) agente(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con **DEREBEL®** cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con **DEREBEL®**.

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

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza **DEREBEL® de forma continua en combinación con otros agentes:**

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 III para **DEREBEL®** y de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) agente(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 (clearance de creatinina basal por debajo de 30 ml/min.). La incidencia de las reacciones adversas grado 3 ó 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal de 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 basal (clearance de creatinina basal de 51-80 ml/min.) no es necesario un ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa grado 2, 3 ó 4 durante el tratamiento, especificándose en la Tabla III, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el clearance de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento 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").

No hay experiencia en población pediátrica (menores de 18 años).

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 ó 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes ≥ 60 años en comparación con los pacientes 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 pacientes 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 ó 4 y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento en pacientes de 60 años o mayores. Para pacientes de 60 años o mayores 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.
- **En combinación con Irinotecán:** Para pacientes de 65 o mayores tratados con la combinación de **DEREBEL®** e irinotecán se recomienda una reducción de la dosis inicial de **DEREBEL®** a 800 mg/m², 2 veces al día.

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

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

ALBERTO P. BARROS
APODERADO



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



CONTRAINDICACIONES

Capecitabina está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas. Hipersensibilidad a Capecitabina, 5-fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes. Embarazo, lactancia, pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidín dehidrogenasa (DPD), leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave (clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min.), tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina.

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

ADVERTENCIAS

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 **POSOLOGÍA 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. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con Capecitabina y deberá 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 causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de Capecitabina, hasta que desaparezca el efecto o disminuya 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 existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino.

Cardiotoxicidad: Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, arritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

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

de enfermedad arterial coronaria. Se han descrito arritmias cardíacas, 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.

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 $> 3,0 \times \text{UNL}$ o de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST) de $> 2,5 \text{ UNL}$. El tratamiento con Capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0 \times \text{UNL}$ o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5 \times \text{UNL}$.

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

Hiperbilirrubinemia: Si se produce una hiperbilirrubinemia de grado 2-4 debe interrumpirse inmediatamente la administración de Capecitabina hasta que la hiperbilirrubinemia resuelva o disminuya en intensidad al grado 1. El NCIC define la hiperbilirrubinemia grado 2 como $1,5 \times \text{normal}$, la de grado 3 como $1,5-3 \times \text{normal}$ y la de grado 4 como $> 3 \times \text{normal}$.

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

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

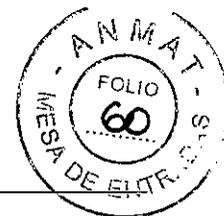
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

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



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



4090

PRECAUCIONES

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

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren discontinuación permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis. (Véase **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

Interacción con otros Medicamentos

Anticoagulantes derivados de la Cumarina: Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con Capecitabina concomitantemente con anticoagulantes derivados de la cumarina, tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen algunos días y hasta varios meses tras iniciar la terapia con Capecitabina y, en algunos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Capecitabina. 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 Fólico: En estudios de combinación de Capecitabina y ácido fólico (leucovorina) se mostró que el ácido fólico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de Capecitabina y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de Capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico: 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 fólico (30 mg, 2 veces por día por vía oral).

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

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).

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

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

ALBERTO P. BARROS
APOBERADO



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



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

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

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 solamente.

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

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

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

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

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

Embarazo

Capecitabina no ha sido estudiado en mujeres embarazadas, sin embargo, en base a estudios realizados en animales cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de Capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales.

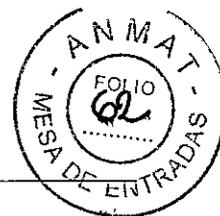
Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Capecitabina está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. **Virgelina Ferrini**
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 10



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



Lactancia

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

Empleo en Pediatría

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

Empleo en Ancianos

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

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

Reacciones adversas producidas en $\geq 5\%$ de los pacientes, relacionadas a la administración de Capecitabina:

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

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

Generales: Fatiga, pirexia, dolor en las extremidades.

Neurológicos: Parestesia, cefalea, vértigo, insomnio.

Metabólicas: Anorexia, deshidratación.

Oculares: Irritación ocular.

Musculoesqueléticas: Mialgias.

Cardíacas: Edema.

Hematológicas: Neutropenia, trombocitopenia, anemia, linfopenia.

Hepatobiliares: Hiperbilirrubinemia.

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

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

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

Generales: Dolor torácico

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

Metabólicas: Caquexia, hipertrigliceridemia.

Respiratorias: Disnea, epistaxis, broncoespasmo, distress respiratorio.

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

Fanny Argolina Ferrini
Ca - Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO



DEREBEL®
Capecitabina 150 mg y 500 mg
Comprimidos Recubiertos



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

4090

Músculo-esqueléticas: Dolor óseo, entumecimiento articular.

Cardíacas: Angina de pecho, miocardiopatía.

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

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

Psiquiátricas: Confusión.

Renales y Urinarias: Insuficiencia renal.

Hepatobiliares: Fibrosis hepática, hepatitis colestásica, hepatitis.

Inmunológicas: Hipersensibilidad a Capecitabina.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o 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

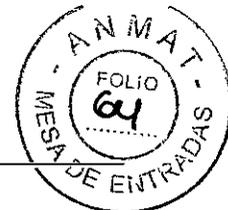
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. ~~Vergelina~~ 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

4090

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina y, alternativamente, en Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

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

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