



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **4029**.

BUENOS AIRES, **20 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002921-10-7 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 y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DEREEL / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500mg, 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.

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.

Que a fojas 236 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **4029**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada DEREBEL / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500mg, aprobada por Certificado N° 55.114 y Disposición N° 3784/09, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 205, 220 y 235, para los rótulos y de fojas 191 a 204, 206 a 219 y 221 a 234 para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3784/09 los rótulos autorizados por las fojas 205 y los prospectos autorizados por las fojas 191 a 204, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I 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 N° 55.114 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 4029

de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

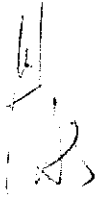
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002921-10-7

DISPOSICION N°

js

4029


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4029** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 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 500mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3784/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017400-08-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos	Anexo de Disposición N° 3784/09.-	Rótulos de fs. 205, 220 y 235, corresponde desglosar fs. 205. Prospectos de fs. 191 a 204, 206 a 219 y 221 a 234, corresponde desglosar de fs. 191 a 204.-

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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 N° 55.114 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010

20 JUL 2010

Expediente N° 1-0047-0000-002921-10-7

DISPOSICIÓN N°

js

4029

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

PROYECTO DE PROSPECTO

DEREBEL

CAPECITABINA 500 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 500 mg. Excipientes: Lactosa 31,5 mg; almidón de maíz 12,4 mg; celulosa microcristalina 12,4 mg; croscaramelosa 27,8 mg; povidona 18,5 mg; dióxido de silicio coloidal 4,6 mg; estearato de magnesio 10,8 mg; opadry II 18,5 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.
Código ATC: L01BC06

INDICACIONES

Cáncer gástrico

La capecitabina está indicada en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un esquema basado en platino.

Cáncer colorrectal


La capecitabina está indicada 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.


La capecitabina está indicada como monoterapia en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Cáncer de mama

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

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


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Juan Eduardo Castagnoli
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La 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 la 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 la capecitabina y del metabolito 5'-DFCR fueron proporcionales a la dosis y no variaron en el tiempo. Sin embargo, el aumento en el área bajo la curva de 5'-DFUR y 5-FU fue mayor que el proporcional al aumento de la dosis, y el área bajo la curva de 5-FU resultó 34% superior el día 14 que el día 1. La vida media de eliminación de la capecitabina y del 5-FU fue de aproximadamente 45 minutos. La variabilidad interpaciente en los valores de la concentración máxima y el área bajo la curva de 5-FU fue superior al 85%.

La 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. La capecitabina se une principalmente a la albúmina humana en aproximadamente un 35%.

La 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 dihidropirimidinasa rompe el anillo de pirimidina y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β -ureido-propionasa transforma el FUPA a α -fluoro- β -alanina (FBAL) la cual es eliminada por la orina. La actividad de la dihidropirimidín dehidrogenasa (DPD) es el paso limitante. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de la capecitabina.

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

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

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.

Insuficiencia hepática: La 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.

La 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 la 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 capecitabina 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 capecitabina, 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 capecitabina 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 capecitabina.

Para aquellos pacientes que reciban capecitabina 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 capecitabina 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 capecitabina 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 capecitabina más docetaxel.


Cálculo de la Dosis de Capecitabina:

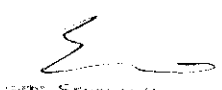
En la **Tabla I** se indica la dosis diaria estándar y reducida de capecitabina a ser administrada, según la superficie corporal, y el número de comprimidos administrados en cada dosis, para una dosis inicial de 1250 mg/m².

Tabla I				
Nivel de Dosis inicial de 1250 mg/m² (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 de 500mg por cada administración (mañana y noche)	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1500	3	1150	800
1,27-1,38	1650	3	1300	800
1,39-1,52	1800	3	1450	950
1,53-1,66	2000	4	1500	1000
1,67-1,78	2150	4	1650	1000
1,79-1,92	2300	4	1800	1150
1,93-2,06	2500	5	1950	1300
2,07-2,18	2650	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	5	2150	1450

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente respecto a la toxicidad. La toxicidad causada por la capecitabina puede ser manejada mediante tratamiento sintomático o bien mediante interrupción o ajuste de la dosificación. Cuando se ha reducido la dosis, la misma no debe ser incrementada posteriormente. 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 del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con capecitabina sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada a grave. Las dosis de capecitabina no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas (Tabla II).


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Edgardo Castagnoli
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4023

Tabla II		
Modificaciones posológicas recomendadas para la monoterapia con capecitabina (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, version 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 trombocitos $< 100 \times 10^9/L$ no deberán ser tratados con capecitabina. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de $1,0 \times 10^9/L$ o que el recuento de plaquetas cae por debajo de $75 \times 10^9/L$, se debe interrumpir el tratamiento con capecitabina.

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


Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza capecitabina en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo a la Tabla II anterior para Capecitabina y conforme a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) agente(s).

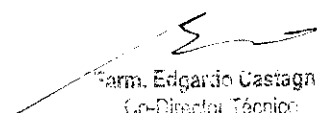
Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a capecitabina o a otro(s) agente(s), entonces la administración de todos los agentes se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los agentes.

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

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

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


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagn
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Capecitabina de forma continua en combinación con otros agentes se deben realizar según lo indicado en la Tabla II para Capecitabina 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: Capecitabina 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 II, 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 Capecitabina. 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 Capecitabina 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 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 capecitabina 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 capecitabina en combinación con docetaxel, la dosis de capecitabina podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m² 2 veces por día.

- *En combinación con irinotecan:* Para pacientes de 65 o mayores tratados con la combinación de capecitabina e irinotecan se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina a 800 mg/m^2 , 2 veces al día.

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, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. Se han 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 x UNL o de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST) de > 2,5 UNL. El tratamiento

con capecitabina en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta $\leq 3,0$ x UNL o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta $\leq 2,5$ x 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 x normal, la de grado 3 como 1,5-3 x normal y la de grado 4 como > 3 x normal.

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

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

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 la capecitabina inhibe el isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4.

4029

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).

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).

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 la 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,

29

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 la 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 la capecitabina.

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

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

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


Embarazo

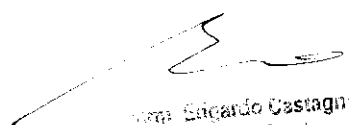
Capecitabina no ha sido estudiado en mujeres embarazadas, sin embargo, en base a estudios realizados en animales cabe admitir que puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de capecitabina produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad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

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.


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Ricardo Castagn
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4029

Empleo en Pediatría

No ha sido establecida la seguridad y efectividad de la 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 la 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".

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagnoli
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Generales: Dolor torácico

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

Metabólicas: Caquexia, hipertrigliceridemia.

Respiratorias: Disnea, epistaxis, broncoespasmo, distress respiratorio.

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

Músculo-esqueléticas: Dolor óseo, entumecimiento articular.

Cardíacas: Angina de pecho, miocardiopatía.

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

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

Psiquiátricos: Confusión.

Renales y urinarias: Insuficiencia renal.

Hepatobiliares: Fibrosis hepática, hepatitis colestásica, hepatitis.

Inmunológicas: Hipersensibilidad a la capecitabina.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mielodepresión, 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

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


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Farm. Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4029

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO 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.

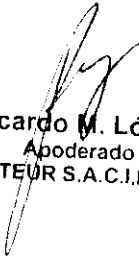
Certificado N° 55114

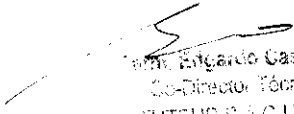
LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Av. Juan de Garay 842/48, Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

ELABORADO POR: VARIFARMA S.A., Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: ---/---/---


Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.


Ricardo M. López
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

4029

PROYECTO DE RÓTULO

DEREBEL

CAPECITABINA
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

Cada comprimido recubierto contiene: Capecitabina 500 mg. Excipientes: Lactosa 31,5 mg; almidón de maíz 12,4 mg; celulosa microcristalina 12,4 mg; croscaramelosa 27,8 mg; povidona 18,5 mg; dióxido de silicio coloidal 4,6 mg; estearato de magnesio 10,8 mg; opadry II 18, 5 mg.

POSOLÓGIA: Ver prospecto adjunto.

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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO 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°: 55114

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Av. Juan de Garay 842/48, Buenos Aires, Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Gaeta, Farmacéutica

ELABORADO POR: VARIFARMA S.A., Ernesto de las Carreras 2469, esquina Uruguay 3688, Beccar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación 20, 30, 40, 50, 60, 100, 120, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Fernán Edgardo Castagna
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.