



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-09346614-APN-DGA#ANMAT

VISTO el N° EX-2021-09346614-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ERIOCHEM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ERIOTEBINA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CAPECITABINA 500 mg; aprobado por Certificado N° 56.778.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ERIOCHEM S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ERIOTEBINA / CAPECITABINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,

CAPECITABINA 500 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-67215416-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-67215680-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.778, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

N° EX-2021-09346614-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.07.25 17:05:14 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.25 17:05:23 -03:00



ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ERIOCHEM
ERIOCHEM
CAPECITABINA 500 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto antes de iniciar el tratamiento con Capecitabina y cada vez que reponga su medicamento, en caso de que haya cambiado la información. Este prospecto contiene información importante sobre Capecitabina. Sin embargo, esta información no sustituye la comunicación con su médico. Esta información no puede cubrir todos los riesgos y beneficios posibles de Capecitabina.

CONSULTE A SU MEDICO sobre su enfermedad y este medicamento.

¿Qué es Capecitabina?

Capecitabina es un medicamento que se toma por boca (vía oral). Capecitabina se transforma en el organismo en la sustancia 5-fluorouracilo (5-FU). En algunos pacientes con cáncer de colon, recto o mama, el 5-FU detiene el crecimiento de las células cancerosas y reduce el tamaño del tumor.

Capecitabina se utiliza para tratar:

- Cáncer de colon después de la cirugía
- Cáncer de colon o recto (cáncer colorrectal) que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cáncer colorrectal metastásico). Es importante que sepa que en estudios realizados, otros fármacos demostraron un mejor índice de supervivencia cuando se tomaron en conjunto con 5-FU y leucovorina. Se notó que el índice de supervivencia con capecitabina no fue inferior al de la terapia combinada con 5-FU y leucovorina, pero no fue superior cuando se lo comparó con estos dos fármacos.
- Cáncer de mama que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cáncer de mama metastásico), en conjunto con otro fármaco llamado docetaxel.
- Cáncer de mama que se ha diseminado a otras partes del cuerpo y no ha mejorado después del tratamiento con otros fármacos como por ejemplo el paclitaxel y medicamentos que contienen antraciclina y doxorubicina.

¿Cuál es la información más importante sobre Capecitabina?

Capecitabina puede aumentar el efecto de los anticoagulantes, como por ejemplo la warfarina. Es muy importante que su médico sepa si está tomando un anticoagulante como la warfarina, ya que Capecitabina puede aumentar el efecto de este fármaco y producir efectos secundarios graves. Si está tomando anticoagulantes y Capecitabina, su médico debe controlar con mayor frecuencia el tiempo en que su sangre tarda en coagular y ajustar la dosis del anticoagulante, si fuese necesario.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Quiénes no deben tomar Capecitabina?

1. NO TOME CAPECITABINA SI

- Está amamantando. Avísele a su médico si está amamantando. Capecitabina puede eliminarse a través de la leche materna y perjudicar al bebé.
- Es alérgico al 5-fluorouracilo.
- Es alérgico a la capecitabina, o a cualquiera de los componentes de Capecitabina.
- Tiene una carencia comprobada de la enzima de DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa).

2. AVISE A SU MEDICO SI

¿Qué debo evitar mientras tomo Capecitabina?

- Las mujeres no deben quedar embarazadas si están bajo tratamiento con Capecitabina. Capecitabina puede dañar al feto. Utilice un método anticonceptivo efectivo mientras toma Capecitabina. Avísele a su médico si queda embarazada.
- No debe amamantar. Capecitabina puede eliminarse a través de la leche materna y dañar al bebé.
- Los hombres deben usar métodos anticonceptivos mientras toma Capecitabina.

¿Cuáles son los efectos secundarios más comunes de Capecitabina?

Los efectos secundarios más frecuentes de Capecitabina son:

- Diarrea, náuseas, vómitos, llagas en la boca y la garganta (estomatitis), dolor en el área del estómago (dolor abdominal), malestar estomacal, estreñimiento, pérdida de apetito y excesiva pérdida de agua del organismo (deshidratación). Estos efectos secundarios son más frecuentes en pacientes de 80 años o mayores.
- Síndrome de manos y pies (hormigueo, insensibilidad, dolor, inflamación o enrojecimiento de las palmas de las manos o las plantas de los pies), sarpullido, sequedad, irritación o cambios de color de la piel, problemas en las uñas, y pérdida de cabello.
- Cansancio, debilidad, mareos, cefalea, fiebre, dolor (en el pecho, la espalda, las articulaciones y los músculos), dificultad para conciliar el sueño, y alteraciones del sentido del gusto.

Estos efectos secundarios pueden variar cuando se toma Capecitabina combinado con docetaxel. Consulte a su médico sobre los efectos secundarios que pueden presentarse al tomar Capecitabina combinado con docetaxel.

Si le preocupan estos u otros efectos secundarios que pueden presentarse al tomar Capecitabina, hable con su médico.

Interrumpa su tratamiento con Capecitabina y comuníquese inmediatamente con su médico si tiene los efectos secundarios enumerados a continuación. Su médico puede ajustar la dosis o suspender el tratamiento con Capecitabina por un tiempo. Esto debería ayudar a disminuir los efectos secundarios o evitar que empeoren.

-Diarrea: si tiene 4 deposiciones diarias adicionales además de lo normal o tiene diarrea por la noche.

-Vómitos: si vomita más de una vez en un periodo de 24 horas.

-Náuseas: si pierde el apetito y la cantidad de comida que consume cada día es mucho menor que lo habitual.

-Estomatitis: si presenta dolor, enrojecimiento, inflamación o llagas en la boca.

-Síndrome de manos y pies: si presenta dolor, inflamación o enrojecimiento en las manos o los pies que le impiden desarrollar sus actividades normalmente.

-Fiebre o Infección: si su temperatura alcanza o supera los 38 °C, o si presenta otros síntomas de infección.

Es posible que su médico le indique que disminuya la dosis o suspenda el tratamiento con Capecitabina por un tiempo. Si se trata a tiempo, la mayoría de estos efectos secundarios generalmente mejoran después de suspender el tratamiento con Capecitabina. Si no experimenta mejoría en 2 o 3 días, llame nuevamente a su médico. Una vez que los efectos secundarios hayan mejorado, su médico le indicará si debe reiniciar el tratamiento con Capecitabina y que dosis debe tomar. El ajuste de la dosis de Capecitabina para cada paciente es una parte importante del tratamiento.

¿Cómo debo guardar y utilizar Capecitabina?

-Nunca comparta Capecitabina con ninguna otra persona

-Guarde Capecitabina a temperatura ambiente normal (entre 15°C y 30°C), protegido de la humedad.

-Mantenga Capecitabina y todos los otros medicamentos fuera del alcance de los niños

-Si toma una cantidad excesiva de Capecitabina por error, comuníquese **inmediatamente** con su médico o concurra al hospital más cercano o a un centro de toxicología.

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

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

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

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

PRESENTACION

ERIOCHEM, envases con 120 comprimidos recubiertos.

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

Conservar a temperatura entre 15° y 30° C. Proteger de la humedad.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.778.

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires.

ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Revisión: Enero 2022.



MOTURA Marisa Iris



ROUGE Alejandra Maria Elena
CUIL 27143670495



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-09346614- ERIOCHEM - inf pacientes - Certificado N56.778

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.04 09:37:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.04 09:37:14 -03:00



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

PROYECTO DE PROSPECTO
Según Dispo. 5904/96

ERIOTEBINA
CAPECITABINA 500 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

INFORMACION PARA EL MEDICO

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Capecitabina 500 mg

Excipientes: lactosa monohidrato y almidón de maíz, Polivinilpirrolidona K30, Croscarmelosa sódica, Estearato de Magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400 y dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Antineoplásico.

INDICACIONES:

Cáncer de Colon: Capecitabina está indicada para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio Dukes C) que hayan sido sometidos a una resección completa del tumor primario, cuando se prefiera emplear una terapia basada en una fluoropirimidina solamente.

Capecitabina está indicada como tratamiento de primera línea del carcinoma colorrectal metastásico cuando se prefiere emplear una terapia basada en una fluoropirimidina solamente. La sobrevida fue mayor con la terapia combinada en comparación con el régimen 5-fluorouracilo / leucovorina (5-FU/LV) solo. La monoterapia con capecitabina también demostró ser más beneficiosa en cuanto a la sobrevida con respecto al 5-FU. Se considera que el uso de capecitabina en lugar de las combinaciones con 5-FU/LV no ha sido adecuadamente estudiado.

Cáncer de Mama: Capecitabina en combinación con Docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico después del fracaso de la quimioterapia citotóxica en base a antraciclinas.

Capecitabina está indicada para el tratamiento del cáncer de mama metastásico resistente tanto al paclitaxel como a un régimen quimioterápico en base a antraciclinas o resistente al paclitaxel en pacientes en quienes no esté indicado otro curso de antraciclinas, como por ej. en pacientes que hayan recibido dosis acumulativas de 400 mg/m² de doxorubicina o similares. La resistencia es definida como enfermedad progresiva durante el tratamiento,

con o sin respuesta inicial, o la recaída dentro de un periodo de 6 meses luego de completado el tratamiento con un régimen adyuvante en base a una antraciclina.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

Acción farmacológica

In vivo, la capecitabina es convertida por vía enzimática en 5-fluorouracilo (5-FU). Es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal, y en el hígado una carboxiesterasa hidroliza gran parte del compuesto a 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). La citidina deaminasa, una enzima presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo los tumores, convierte posteriormente la 5'-DFCR a 5'-deoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR). Luego, la enzima timidina fosforilasa hidroliza la 5'-DFUR a la sustancia activa 5-FU. Numerosos tejidos del organismo contienen timidina fosforilasa. 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 (N5-10-metiltetrahidrofolato) se unen a timidilato sintasa (TS) para formar un complejo ternario ligado en forma covalente. Esta unión inhibe la formación de timidilato a partir del uracilo. El timidilato es el precursor necesario de la timidina trifosfato, la que resulta esencial para la síntesis de ADN, de modo que una deficiencia de este compuesto puede a su vez 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 cancerosos 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 la capecitabina y del 5-FU fue de aproximadamente 45 minutos. La variabilidad inter-paciente 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 la 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 alcanza la concentración máxima.

La unión a las proteínas plasmáticas de capecitabina y sus metabolitos es menor del 60% y no es dependiente 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.

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%).



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

El principal metabolito excretado en la orina es el FBAL (alfa-fluoro-beta-alanina), que representa el 57% de la dosis administrada. Alrededor del 3% de la dosis administrada es detectada en la orina como sustancia inmodificada.

Poblaciones especiales: Un análisis poblacional de datos combinados de dos grandes estudios controlados en pacientes con cáncer colo-rectal metastásico (n = 505) a quienes se administró una dosis de 1250 mg/m² de capecitabina dos veces al día, indica que el género (202 hombres y mujeres 303) y la raza (455 pacientes de raza blanca, 22 pacientes de raza negra, y 28 pacientes de otra raza) no tienen ninguna influencia sobre la farmacocinética de 5'-DFUR, 5-FU y FBAL. La edad no tiene influencia significativa sobre la farmacocinética de 5'-DFUR y 5-FU en el rango de 27 a 86 años. Un aumento del 20% en la edad resulta en un aumento del 15% en el AUC de FBAL.

Insuficiencia hepática: La capecitabina ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática leve a 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.

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

Insuficiencia renal: Tras la administración oral de 1250 mg/m² de capecitabina dos veces al día para pacientes con cáncer con diferentes grados de insuficiencia renal, los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina = 30 a 50 mL/min) y grave (clearance de creatinina <30 mL/min) mostraron una exposición sistémica de FBAL del 85% y 258% superior en el día 1, en comparación con los pacientes con función renal normal (clearance de creatinina > 80 mL/min). La exposición sistémica a 5'-DFUR fue del 42% y 71% mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa respectivamente, que en pacientes con función renal normal. La exposición sistémica a capecitabina fue un 25% mayor tanto en pacientes con insuficiencia renal moderada como severa.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis recomendada de Capecitabina es de 1250 mg/m² administrada 2 veces al día por vía oral (por la mañana y por la noche, correspondiente a una dosis diaria total de 2500 mg/m²), durante 2 semanas, seguido de un período de 1 semana de descanso, tomados como ciclos de 3 semanas. Los comprimidos deben ser ingeridos con agua y luego de las comidas.

En combinación con docetaxel, la dosis recomendada de Capecitabina es de 1250 mg/m², 2 veces al día durante 2 semanas seguido de un período de 1 semana de descanso, en combinación con docetaxel a 75 mg/m² en infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas. Se iniciará con la pre-medicación indicada para docetaxel, antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con Capecitabina en combinación con docetaxel. El tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon de Duke C se recomienda para un total de 6 meses, es decir, 1250 mg/m² de Capecitabina por vía oral dos veces al día, durante 2 semanas, seguido de un período de 1 semana de descanso, teniendo en cuenta los ciclos de 3 semanas para un total de 8 ciclos (24 semanas).

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

La siguiente tabla ilustra la dosis diaria total por superficie corporal y el número de comprimidos que se toman en cada dosis.

Cálculo de la dosis de Capecitabina según la superficie corporal		
Dosis de 1250 mg/m² dos veces al día		Nº de comprimidos por cada dosis (mañana y noche)
Superficie corporal (m²)	Dosis diaria total* (mg)	
≤ 1,25	3000	3
1,26-1,37	3300	3
1,38-1,51	3600	3
1,52-1,65	4000	4
1,66-1,77	4300	4
1,78-1,91	4600	4
1,92-2,05	5000	5
2,06-2,17	5300	5
≥ 2,18	5600	5

* Dosis Diaria Total dividida por 2 para permitir la igualdad de dosis de la mañana y la noche

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 (ver tabla adjunta).

Capecitabina en combinación con Docetaxel – Ajuste de dosis			
NCI*Instituto Nacional Cáncer de Canadá Criterios Comunes de Toxicidad los cuales fueron usados. Excepto Síndrome manos y pies			
Toxicidad grado NCIC*	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1ra aparición	Grado 2 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina: interrumpir el tratamiento hasta que remita a grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo a la misma dosis de Capecitabina. Las dosis de Capecitabina perdidas durante un ciclo de tratamiento no deben ser reemplazadas. Siempre que sea posible debe aplicarse profilaxis para las toxicidades.	Grado 3 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina: interrumpir el tratamiento hasta que remita a grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo en un 75% de la dosis de Capecitabina. Las dosis de Capecitabina perdidas durante un ciclo de tratamiento no deben ser reemplazadas. Siempre que sea posible debe aplicarse profilaxis para las toxicidades.	Suspender el tratamiento a menos que el médico tratante considere que la mejor opción para el paciente es continuar con Capecitabina al 50% de la dosis original.
	Si persiste el Grado 2 al momento del próximo tratamiento con Capecitabina/docetaxel: demorar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1, y luego continuar con el 100% de la dosis original de Capecitabina	Si persiste el Grado 3 al momento del próximo tratamiento con Capecitabina/docetaxel: demorar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1. En pacientes que desarrollan toxicidad de grado 3 en cualquier	

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Capecitabina en combinación con Docetaxel – Ajuste de dosis

NCI*Instituto Nacional Cáncer de Canadá Criterios Comunes de Toxicidad los cuales fueron usados.
 Excepto Síndrome manos y pies

Toxicidad grado NCIC*	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	y de docetaxel. Siempre que sea posible debe aplicarse profilaxis para las toxicidades.	momento durante el ciclo de tratamiento, hasta volver a grado 0-1, los siguientes ciclos de tratamiento deben continuar en un 75% de la dosis original de Capecitabina y a 55 mg/m ² de docetaxel. Siempre que sea posible debe aplicarse profilaxis para las toxicidades.	
2a aparición de la misma toxicidad	Grado 2 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina: interrumpir el tratamiento hasta que remita a grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo en un 75% de la dosis original de Capecitabina. Las dosis de Capecitabina perdidas durante un ciclo de tratamiento no deben ser reemplazadas. Siempre que sea posible debe aplicarse profilaxis para las toxicidades.	Grado 3 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina: interrumpir el tratamiento hasta que remita a grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo al 50% de la Dosis de Capecitabina. Las dosis de Capecitabina perdidas durante un ciclo de tratamiento no deben ser reemplazadas. Siempre que sea posible debe aplicarse profilaxis para las toxicidades.	Discontinuar el tratamiento.
	Si persiste el Grado 2 al momento del próximo tratamiento con Capecitabina/docetaxel: demorar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1.	Si persiste el Grado 3 al momento del próximo tratamiento con Capecitabina/docetaxel: demorar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1.	
	En pacientes que desarrollen segunda aparición de toxicidad de grado 2 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, hasta volver a grado 0-1, los siguientes ciclos de tratamiento se deben continuar a un 75% de la dosis inicial de Capecitabina y a 55 mg/m ² de docetaxel. Siempre que sea posible debe aplicarse profilaxis para las toxicidades.	En pacientes que desarrollan toxicidad de grado 3 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, hasta volver a grado 0-1, los siguientes ciclos de tratamiento se deben continuar al 50% de la dosis inicial de Capecitabina y discontinuar el docetaxel. Siempre que sea posible debe aplicarse profilaxis para las toxicidades.	
3a aparición de la misma toxicidad	Grado 2 durante los 14 días de tratamiento con Capecitabina: interrumpir el tratamiento hasta que remita a grado 0-1. El tratamiento puede reanudarse durante el ciclo en un 50% de la dosis original de Capecitabina. Las dosis de Capecitabina perdidas durante un ciclo de tratamiento no deben ser	Discontinuar el tratamiento.	

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Capecitabina en combinación con Docetaxel – Ajuste de dosis

NCI*Instituto Nacional Cáncer de Canadá Criterios Comunes de Toxicidad los cuales fueron usados.
 Excepto Síndrome manos y pies

Toxicidad grado NCIC*	Grado 2	Grado 3	Grado 4
	reemplazadas.		
	Siempre que sea posible debe aplicarse profilaxis para las toxicidades.		
	Si persiste el Grado 2 al momento del próximo tratamiento con Capecitabina/docetaxel: demorar el tratamiento hasta que remita a grado 0-1.		
	En pacientes que desarrollen segunda aparición de toxicidad de grado 2 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, hasta volver a grado 0-1, los siguientes ciclos de tratamiento se deben continuar 50% de la dosis inicial de Capecitabina y discontinuar el docetaxel. Siempre que sea posible debe aplicarse profilaxis para las toxicidades.		
4ta aparición de la misma toxicidad	Discontinuar el tratamiento.		

* Criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá.

Modificaciones posológicas recomendadas para la monoterapia con Capecitabina

Toxicidad grado NCIC*	Durante un curso del tratamiento	Ajuste de la dosis para el siguiente curso (% de la dosis inicial)
· Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
· Grado 2		
-1 ^{ra} aparición	Interrumpir hasta volver al grado 0-1	100%
-2 ^{da} aparición	Interrumpir hasta volver al grado 0-1	75%
-3 ^{ra} aparición	Interrumpir hasta volver al grado 0-1	50%
-4 ^{ta} aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	-----
· Grado 3		
-1 ^{ra} aparición	Interrumpir hasta volver al grado 0-1	75%
-2 ^{da} aparición	Interrumpir hasta volver al grado 0-1	50%

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Modificaciones posológicas recomendadas para la monoterapia con Capecitabina

Toxicidad grado NCIC*	Durante un curso del tratamiento	Ajuste de la dosis para el siguiente curso (% de la dosis inicial)
-3 ^{ra} aparición	Suspender definitivamente el tratamiento	-----
· Grado 4		
-1 ^{ra} aparición	Suspender definitivamente, o si el médico considera que es mejor para el paciente continuar, interrumpir hasta volver al grado 0-1	50%

* Criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada debida a metástasis hepáticas, no es necesario ajustar la dosis inicial; no obstante, los pacientes deben ser cuidadosamente controlados. No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal: Se recomienda no ajustar la dosis inicial de Capecitabina en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina = 51 a 80 mL/min [Ecuación de Cockcroft y Gault, como se describe a continuación]). En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina basal = 30 a 50 mL/min), se recomienda una reducción de la dosis a 75% de la dosis inicial de Capecitabina, cuando se utiliza como monoterapia o en combinación con docetaxel (a partir de 1250 mg/m² a 950 mg/m² dos veces al día). Se recomienda un posterior ajuste de dosis según lo indicado en las Tablas precedentes, si el paciente desarrolla un grado 2 a 4 de eventos adversos. Las recomendaciones para el ajuste de dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal moderada se aplican tanto a la monoterapia con Capecitabina y con Capecitabina en combinación con el uso de docetaxel.

Ecuación de Cockcroft y Gault:	
clearance de creatinina en hombres =	$\frac{(140 - \text{edad [años]}) (\text{peso corporal [kg]})}{(72) (\text{creatinina sérica [mg/dL]})}$
clearance de creatinina en mujeres =	$0,85 \times \text{valor en hombres}$

Gerontes: Los ancianos pueden ser farmacodinámicamente más sensibles a los efectos tóxicos del 5-FU, razón por la cual los médicos deben extremar las precauciones al controlar los efectos de la capecitabina en los ancianos. Los datos disponibles son insuficientes como para efectuar recomendaciones posológicas.

CONTRAINDICACIONES:

Capecitabina está contraindicada en pacientes:

Con hipersensibilidad a la capecitabina, al 5-FU o a cualquiera de los componentes de la formulación.

En pacientes con déficit completo de la enzima de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD).

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min [Cockcroft y Gault]).



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

ADVERTENCIAS:

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal moderada de base requieren una reducción de la dosis (ver Posología y Modo de Administración). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada de base deben ser monitorizados cuidadosamente. Si el paciente desarrolla eventos adversos grado 2 a 4, se recomienda interrumpir inmediatamente el tratamiento y ajustar posteriormente la dosis (ver Posología y Modo de Administración).

Trastornos de la coagulación: Se han comunicado trastornos en los parámetros de coagulación y/o sangrado, incluyendo la muerte, en pacientes que tomaban capecitabina junto con anticoagulantes cumarínicos, tales como la warfarina o el fenprocumon. Estos eventos se produjeron varios días, hasta varios meses después de iniciar el tratamiento y, en unos pocos casos, al mes de haber finalizado el tratamiento. Estos efectos se observaron en pacientes con y sin metástasis hepáticas. Los pacientes que tomen anticoagulantes cumarínicos concomitantemente con Capecitabina deben ser controlados regularmente por trastornos en los parámetros de coagulación.

Diarrea: La capecitabina puede inducir diarrea, en ocasiones severa. Los pacientes con diarrea severa deben ser controlados cuidadosamente y se les deberá administrar líquidos y electrolitos en caso de evidenciarse deshidratación. El tiempo promedio hasta el primer episodio de diarrea de grado 2 - 4 fue de 34 días (en un rango de 1 a 369 días) en un estudio de 875 pacientes con cáncer de mama metastático o carcinoma colorrectal que recibieron monoterapia con capecitabina. La duración promedio de diarrea grado 3 a 4 fue de 5 días. El Instituto Nacional del Cáncer de Canadá define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día o deposiciones nocturnas, a la diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y mala absorción, y a la diarrea de grado 4 como un aumento ≥ 10 deposiciones por día o abundante deposición sanguinolenta o la necesidad de apoyo parenteral. De presentarse una diarrea de grado 2, 3 ó 4, debe suspenderse inmediatamente la administración de Capecitabina hasta que la diarrea desaparezca o disminuya en intensidad a grado 1. Luego de una diarrea severa, las dosis subsiguientes de Capecitabina deben ser reducidas. Se recomienda administrar tratamientos antidiarreicos standard (por ej. loperamida).

Se ha notificado enterocolitis necrotizante.

Gerontes: Los pacientes mayores de 80 años pueden experimentar una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales severos.

En 875 pacientes con Cáncer de Mama o Colorectal metastásicos los cuales recibieron Capecitabina como monoterapia el 62% de los 21 pacientes ≥ 80 años tratados con Capecitabina experimentaron eventos adversos grado 3 o 4: diarrea en 6 (28,6%), náuseas en 3 (14,3%), síndrome de manos y pies en 3 (14,3%), y vómitos en 2 (9,5%) pacientes. También 10 pacientes de 70 años o mayores (pacientes menores de 80 años) tratados con Capecitabina en combinación con docetaxel, 30% (3 de 10) pacientes experimentaron diarrea y estomatitis grado 3 o 4, y el 40% (4 de 10) experimentaron síndrome de manos y pies grado 3.

Algunos de los 67 pacientes ≥ 60 años tratados con Capecitabina en combinación con docetaxel, evidenciaron una incidencia de eventos adversos grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento, eventos adversos serios, retiro de pacientes de protocolo debido a eventos adversos, discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos, y discontinuación del

tratamiento dentro del primero o segundo ciclos del tratamiento en el grupo de pacientes <60 años de edad.

En 995 pacientes que recibieron Capecitabina como tratamiento adyuvante para el Cáncer de Colon Dukes C después de la resección del tumor primario, el 41% de los 398 pacientes \geq 65 años de edad tratadas con Capecitabina experimentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento grados 3-4: síndrome manos y pies en 75 (18,8%), diarrea en 52 (13,1%), estomatitis in 12 (3,0%), neutropenia/ granulocitopenia en 11 (2,8%), vómitos in 6 (1,5%), y náuseas en 5 (1,3%) pacientes.

En pacientes \geq 65 años de edad (todos randomizados en la población tratada con, capecitabina 188 pacientes, y 208 pacientes tratados con 5-FU/LV) afectados por Cáncer de Colon Dukes C después de la resección del tumor primarios, la proporción de riesgo para el período libre de enfermedad y la sobrevida global para el grupo tratado con Capecitabina vs 5-FU/LV fueron 1,01 (95% C.I. 0,80 - 1,27) y 1,04 (95% C.I. 0,79 - 1,37), respectivamente.

Enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD):

Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo para detectar una deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como, 5-Fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de la enzima DPD, tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte

.En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis menor.

PRECAUCIONES:

Generales: Los pacientes tratados con Capecitabina deben ser controlados por un médico experimentado en el empleo de la quimioterapia oncológica. La mayor parte de los efectos adversos son reversibles y no obligan a suspender el tratamiento, aunque puede ser necesario un ajuste posológico.

Síndrome pies-manos: El síndrome pies-manos (eritrodisestesia palmar-plantar) de grado 1 se caracteriza por entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, inflamación indolora o dolorosa, con eritema, descamación, ampollas y dolor severo. El síndrome pies-manos de grado 2 se define como eritema e inflamación dolorosa de las manos y/o pies, acompañado de un malestar que afecta la actividad diaria del paciente. El grado 3 corresponde a una descamación húmeda, ulceración, ampollas y dolor severo de manos y/o pies, acompañado de un malestar que impide al paciente trabajar o realizar tareas comunes. Si se presentara un síndrome pies-manos de grado 2 ó 3, debe suspenderse la administración de Capecitabina hasta que el evento remita o disminuya en intensidad hasta el grado 1. Con posterioridad a un síndrome pies-manos de grado 3, las dosis subsiguientes de Capecitabina deben ser reducidas.

Cardíaca: Se ha observado cardiotoxicidad asociada a tratamientos en base a pirimidinas fluorinadas, incluyendo infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y alteraciones electrocardiográficas. Estas reacciones adversas pueden ser más comunes en pacientes con antecedentes de coronariopatías.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Insuficiencia hepática: Las pacientes con disfunción hepática leve a moderada debida a metástasis hepáticas deben ser cuidadosamente controladas cuando se administre Capecitabina. Se desconoce el efecto de una disfunción hepática severa sobre la disposición de la capecitabina.

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

Hiperbilirrubinemia: Se observó hiperbilirrubinemia grado 3 ó 4 en el 17 - 21% de los pacientes con cáncer de mama o de colon metastásico tratados con una dosis diaria de 2510 mg/m² durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso. El 74% de los pacientes con hiperbilirrubinemia grado 3 ó 4 también experimentó un aumento concomitante de la fosfatasa alcalina y/o de las transaminasas hepáticas. 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 2510 mg/m² de capecitabina durante 2 semanas seguidas de 1 semana de descanso, el 3,2%, el 1,7% y el 2,4% de los pacientes experimentaron neutropenia grado 3 - 4, trombocitopenia y disminución de la hemoglobina, respectivamente. Pacientes con cáncer de mama metastático tratados con capecitabina en combinación con docetaxel experimentaron el 68% neutropenia grado 3 - 4, 2,8% trombocitopenia grado 3 - 4 y 9,6% anemia grado 3 - 4.

Interacciones

Sustancias metabolizadas por el citocromo P450: Estudios enzimáticos in vitro con microsomas hepáticos humanos han indicado que la capecitabina y el 5-DFUR no evidenciaron efectos inhibitorios sobre los sustratos del citocromo P450 para las principales enzimas (1A2, 2A6, 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1), sugiriendo una escasa probabilidad de interacciones con sustancias metabolizadas por las enzimas del citocromo P450.

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, 5FU y FBAL).

Anticoagulantes cumaníricos: Ver Advertencias – Trastornos de la Coagulación.

Leucovorina: La leucovorina puede incrementar la concentración de 5-fluorouracilo y su toxicidad. Se han comunicado fallecimientos por enterocolitis, diarrea y deshidratación severas en ancianos tratados semanalmente con leucovorina y fluorouracilo.

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



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Carcinogénesis - Mutagénesis - 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 fluorouracilo provoca mutaciones en bacterias y levaduras. También provoca 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

La capecitabina puede causar daño fetal si se lo administra a una mujer embarazada. Si el producto es usado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe el medicamento, la paciente deberá ser notificada del riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deberán evitar el embarazo durante el tratamiento con Capecitabina.

Lactancia

Se desconoce si la sustancia se excreta en la leche materna humana. Dado que numerosos fármacos son excretados en la leche humana y debido al potencial de efectos adversos serios para el lactante, se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento con Capecitabina.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de la capecitabina en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas.

Empleo en geriatría

No se han efectuado estudios específicos para evaluar el efecto de la edad sobre la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos. Los pacientes mayores de 80 años pueden experimentar una mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales de grado 3 ó 4.

Los ancianos 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.

Empleo en insuficiencia hepática y renal

Ver Precauciones y Contraindicaciones.

Monitorización durante el tratamiento:

No existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se consideraron como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de Capecitabina provienen de los ensayos clínicos realizados en pacientes con monoterapia (en terapia adyuvante del cáncer de colon,



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de mama metastásico), con Capecitabina en combinación con docetaxel en cáncer de mama metastático después del fracaso de la quimioterapia citotóxica.

Los datos de seguridad obtenidos de la población de los estudios clínicos para monoterapia y en terapia combinada se presentan en esta sección. A continuación se recoge la experiencia post comercialización.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), fatiga y síndrome manopie (eritrodisestesia palmoplantar).

Se han empleado las siguientes categorías para realizar una escala de reacciones adversas en función de la frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100, < 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000, < 1/100$).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en forma decreciente de severidad.

En la Tabla 1 se detallan los efectos adversos de la monoterapia con capecitabina provenientes de tres ensayos clínicos principales en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron trastornos gastrointestinales, especialmente diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y síndrome manos pies (eritrodisestesia palmo-plantar).

El perfil de seguridad de capecitabina en monoterapia es comparable entre las poblaciones con cáncer de mama, cáncer colorrectal metastásico y cáncer de colon adyuvante.

Tabla 1. Resumen de los efectos adversos descritos en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastático.

Sistema Corporal	Muy frecuente ($\geq 1/10$) TODOS LOS GRADOS	Frecuente ($\geq 1/100 < 1/10$) TODOS LOS GRADOS	Poco frecuente ($\geq 1/1000 < 1/100$) GRAVE Y/O POTENCIALMENTE MORTAL (GRADOS 3-4) O CONSIDERADOS MÉDICAMENTE RELEVANTES
Infecciones e infestaciones		Herpes simples Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis Infección del tracto urinario Celulitis Amigdalitis Faringitis Candidiasis oral Gripe Gastroenteritis Infección fúngica Infección herpética Infección Absceso dental

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Sistema Corporal	Muy frecuente (≥ 1/10) TODOS LOS GRADOS	Frecuente (≥1/100-<1/10) TODOS LOS GRADOS	Poco frecuente (≥1/1000- <1/100) GRAVE Y/O POTENCIALMENTE MORTAL (GRADOS 3-4) O CONSIDERADOS MÉDICAMENTE RELEVANTES
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo		Neutropenia Anemia	Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	Deshidratación Disminución del apetito	Diabetes Hipopotasemia Trastornos del apetito Malnutrición Hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Depresión	Estado confusional Ataque de pánico Humor deprimido Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Letargia Vértigo Parestesia Disgeusia	Afasia Deterioro de la memoria Ataxia, Síncope Trastornos del equilibrio Trastornos sensoriales Neuropatía periférica
Trastornos oculares		Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Irritación ocular	Agudeza visual reducida Diplopía
Trastornos del laberinto y oídos			Vértigo Dolor de oído
Trastornos cardíacos			Angina inestable Angina de pecho Isquemia miocárdica Fibrilación atrial Arritmia Taquicardia Taquicardia sinusal Palpitaciones
Trastornos vasculares		Tromboflebitis	Trombosis venosa profunda Hipertensión Petequias Hipotensión Rubor con sensación de calor Sensación de frío periférico

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Sistema Corporal	Muy frecuente (≥ 1/10) TODOS LOS GRADOS	Frecuente (≥1/100-<1/10) TODOS LOS GRADOS	Poco frecuente (≥1/1000- <1/100) GRAVE Y/O POTENCIALMENTE MORTAL (GRADOS 3-4) O CONSIDERADOS MÉDICAMENTE RELEVANTES
Trastornos mediastínicos, respiratorios y torácicos		Disnea Epistaxis Tos Rinorrea	Embolia pulmonar Neumotórax Hemoptisis Asma Disnea de esfuerzo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal Estreñimiento Dolor abdominal superior Dispepsia Flatulencia Boca seca Incontinencia fecal	Obstrucción intestinal Ascitis, Enteritis Gastritis, Disfagia Dolor abdominal inferior Esofagitis Malestar abdominal Reflujo gastroesofágico Colitis
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirrubinemia / bilirrubina sanguínea / aumento de la bilirrubina sanguínea	Ictericia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Rash, Alopecia Eritema Piel seca Prurito Hiperpigmentación cutánea Rash macular Descamación cutánea Dermatitis Trastornos de la pigmentación Trastornos ungueales	Úlcera cutánea Rash, Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema palmar Hinchazón del rostro Púrpura
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia	Hinchazón de las articulaciones Dolor óseo Dolor facial Rigidez musculoesquelética Debilidad muscular
Trastornos urinarios y renales			Hidronefrosis Incontinencia urinaria Hematuria Nicturia
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo			Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Astenia	Pirexia, Letargia Edema periférico Malestar Dolor torácico no-cardíaco	Edema Escalofríos Sintomatología gripal Rigidez

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

La Tabla 2 enumera las alteraciones de laboratorio de todos los grados registradas con Capecitabina en monoterapia en los tres estudios principales sobre el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y de cáncer colorrectal metastático.

Tabla 2. Alteraciones de laboratorio observadas en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia.

Grado de alteración	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥1/100 - <1/10)	Poco frecuente (≥1/1000 - <1/100)
Pacientes con anormalidades Grados 1 a 4	Disminución de hemoglobina Disminución de neutrófilos/granulocitos Disminución de plaquetas Disminución de linfocitos Disminución de sodio Disminución de potasio Disminución de calcio Aumento de bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de la ALAT (SGPT) Aumento de la ASAT (SGOT)	Aumento de calcio	
Pacientes con Grados 3/4	Disminución de los linfocitos Aumento de la bilirrubina	Disminución de la hemoglobina Disminución de los neutrófilos/granulocitos Disminución de las plaquetas Disminución del calcio Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de la ALAT (SGPT)	Disminución de sodio Disminución de potasio Aumento de calcio Aumento de la ASAT (SGOT)
Pacientes con Grado 4		Disminución de los neutrófilos/granulocitos Disminución de los linfocitos Disminución del calcio Aumento de la bilirrubina	Disminución de la hemoglobina Disminución de las plaquetas Disminución del sodio Disminución del potasio Aumento de calcio Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de la ALAT (SGPT) Aumento de la ASAT (SGOT)

Capecitabina y docetaxel en combinación: En las Tablas 3 y 4 se recogen las reacciones adversas que con más frecuencia ($\geq 5\%$) se relacionaron con el tratamiento y se enumeran las alteraciones de laboratorio respectivamente, en un ensayo de fase III en cáncer de mama con pacientes que no habían respondido a antraciclinas. Asimismo, se reflejan las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que afectaron al grupo control de este estudio en el que se utilizó la dosis estándar de docetaxel. Las reacciones raras y poco comunes descritas en la sección de capecitabina en monoterapia, pueden aparecer también en la terapia en combinación. Estas reacciones no están incluidas en la tabla siguiente.

Tabla 3. Porcentaje de Incidencia de efectos adversos considerados relacionados o no con el tratamiento en $\geq 5\%$ de los pacientes que participaron del estudio de capecitabina en combinación con docetaxel frente a monoterapia con docetaxel .

Reacción adversa	Capecitabina 1250 mg/m ² /2 veces al día más Docetaxel 75 mg/m ² /3 semanas (n = 251)			Docetaxel 100 mg/m ² /3 semanas (n = 255)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
N° de pacientes con al menos 1 evento adverso	99	76,5	29,1	97	57,6	31,8
Sistema corporal / Reacción adversa						
<i>Gastrointestinal</i>						
Diarrea	67	14	<1	48	5	<1
Estomatitis	67	17	<1	43	5	-
Náuseas	45	7	-	36	2	-
Vómitos	35	4	1	24	2	-
Estreñimiento	20	2	-	18	-	-
Dolor abdominal	30	<3	<1	24	2	-
Dispepsia	14	-	-	8	1	-
Sequedad bucal	6	<1	-	5	-	-
<i>Piel y tejido subcutáneo</i>						
Síndrome de mano-pie	63	24	NA	8	1	NA
Alopecia	41	6	-	42	7	-
Lesión ungueal	14	2	-	15	-	-
Dermatitis	8	-	-	11	1	-
Exantema	9	<1	-	5	-	-
Cambio de color ungueal	6	-	-	4	<1	-
Onicólisis	5	1	-	5	1	-

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Reacción adversa	Capecitabina 1250 mg/m ² /2 veces al día más Docetaxel 75 mg/m ² /3 semanas (n = 251)			Docetaxel 100 mg/m ² /3 semanas (n = 255)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
Prurito	4	-	-	5	-	-
Generales						
Febrícula	28	2	-	34	2	-
Astenia	26	4	<1	25	6	-
Fatiga	22	4	-	27	6	-
Debilidad	16	2	-	11	2	-
Dolor en miembros	13	<1	-	13	2	-
Letargia	7	-	-	6	2	-
Dolor	7	<1	-	5	1	-
Dolor en el pecho (no-cardíaco)	4	<1	-	6	2	-
Estado gripal	5	-	-	5	-	-
Neurológicos						
Alteraciones del gusto	16	<1	-	14	<1	-
Cefalea	15	3	-	15	2	-
Parestesia	12	<1	-	16	1	-
Mareos	12	-	-	8	<1	-
Insomnio	8	-	-	10	<1	-
Neuropatía periférica	6	-	-	10	1	-
Hipoestesia	4	<1	-	8	<1	-
Metabolismo						
Anorexia	13	1	-	11	<1	-
Disminución del apetito	10	-	-	5	-	-
Adelgazamiento	7	-	-	5	-	-
Deshidratación	10	2	-	7	<1	<1
Ojos						
Aumento del lagrimeo	12	-	-	7	<1	-
Conjuntivitis	5	-	-	4	-	-
Irritación de los ojos	5	-	-	1	-	-
Musculoesquelético						
Artralgias	15	2	-	24	3	-
Mialgias	15	2	-	25	2	-
Dolor de espalda	12	<1	-	11	3	-
Dolor óseo	8	<1	-	10	2	-

Reacción adversa	Capecitabina 1250 mg/m ² /2 veces al día más Docetaxel 75 mg/m ² /3 semanas (n = 251)			Docetaxel 100 mg/m ² /3 semanas (n = 255)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
Cardíaco						
Edema	33	<2	-	34	<3	1
Sangre						
Fiebre neutropénica	16	3	13	21	5	16
Respiratorios						
Disnea	14	2	<1	16	2	-
Tos	13	1	-	22	<1	-
Dolor de garganta	12	2	-	11	<1	-
Epistaxis	7	<1	-	6	-	-
Rinorrea	5	-	-	3	-	-
Derrame Pleural	2	1	-	7	4	-
Infecciones						
Candidiasis Oral	7	<1	-	8	<1	-
Infección del tracto urinario	6	<1	-	4	-	-
Tracto respiratorio superior	4	-	-	5	1	-
Psiquiátricos						
Depresión	5	-	-	5	1	-
- No observado						
NA = No Aplicable						

Tabla 4. Porcentaje de pacientes con alteraciones de laboratorio de los que participaron del estudio de capecitabina en combinación con docetaxel frente a monoterapia con docetaxel

Reacción adversa	Capecitabina 1250 mg/m ² /2 veces al día más Docetaxel 75 mg/m ² /3 semanas (n = 251)			Docetaxel 100 mg/m ² /3 semanas (n = 255)		
	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %	Total %	Grado 3 %	Grado 4 %
Alteraciones de laboratorio						
Hematológicos						
Leucopenia	91	37	24	88	42	33
Neutropenia/Granulocitopenia	86	20	49	87	10	66
Trombocitopenia	41	2	1	23	1	2
Anemia	80	7	3	83	5	<1
Linfopenia	99	48	41	98	44	40
Hepatobiliares						
Hiperbilirrubinemia	20	7	2	6	2	2



ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Experiencia post-comercialización

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

Muy raras: insuficiencia hepática, estenosis del conducto lagrimal.

Entre las reacciones adversas al medicamento notificadas en pacientes tratados con Capecitabina como monoterapia:

Trastornos del sistema inmune

Frecuencia $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$: Angioedema

SOBREDOSIFICACION

En base a la experiencia en animales y en humanos tratados con dosis de hasta 3514 mg/m²/día, las manifestaciones previsibles de sobredosificación aguda serían náusea, vómito, diarrea, irritación y sangrado gastrointestinal, y mielodepresión. El tratamiento 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, un metabolito de bajo peso molecular del compuesto base.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

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

PRESENTACION

ERIOTEBINA, envases con 120 comprimidos recubiertos.

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

Conservar a temperatura entre 15° y 30° C. Proteger de la humedad.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56.778.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires.

ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Revisión: Enero 2022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-09346614- ERIOCHEM - Prospectos - Certificado N56.778

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.04 09:36:54 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.04 09:36:55 -03:00