



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Disposición

Número: DI-2018-129-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 8 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-018745-10-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018745-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado en un país de Anexo I (Estados Unidos) del Decreto N° 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que de acuerdo a la documentación agregada a fs. 1053/1055 el Plan de Gestión de Riesgo presentando por la firma recurrente mediante expediente 1-47-6966-13-4 se encuentra aprobado.

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

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

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. la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DOCETAXEL ERIOCHEM y nombre/s genérico/s DOCETAXEL ANHIDRO, la que será elaborada en la República Argentina según los datos identificatorios característicos que figuran en la presente Disposición.

ARTICULO 2°- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s que consta/n en IF-2017-27678096-APN-DERM#ANMAT; de prospectos/s que consta/n en IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT; información para el paciente que consta en IF-2017-27678287-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3°- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los datos Identificatorios característicos autorizados en la presente disposición.

ARTICULO 4°- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6°- Establécese que la firma ERIOCHEM S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado.

ARTICULO 7°- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8°- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición,

conjuntamente con los documentos autorizados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DOCETAXEL ERIOCHEM

Nombre/s genérico/s: DOCETAXEL ANHIDRO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ERIOCHEM S.A.: RUTA 12 KM 452, PARANÁ, ENTRE RÍOS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: DOCETAXEL ERIOCHEM 200.

Clasificación ATC: L01CD.

Indicación/es autorizada/s: Cáncer de mama: DOCETAXEL en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado como adyuvante en el tratamiento de pacientes con: •cáncer de mama operable con afectación ganglionar •cáncer de mama operable sin afectación ganglionar. En pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar, el tratamiento adyuvante debe estar restringido a pacientes candidatos a recibir quimioterapia de acuerdo a los criterios internacionalmente establecidos para el tratamiento inicial del cáncer de mama precoz. DOCETAXEL en combinación con doxorubicina, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente terapia citotóxica para esta enfermedad. DOCETAXEL, utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia administrada previamente debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante. DOCETAXEL en combinación con trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han sido tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica. DOCETAXEL en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. Cáncer de pulmón no microcítico: DOCETAXEL está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, tras el fracaso de la quimioterapia previa. DOCETAXEL en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, no reseccable, que no han sido tratados previamente con quimioterapia para esta enfermedad. Cáncer de próstata: DOCETAXEL en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonorresistente. Adenocarcinoma gástrico: DOCETAXEL en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica. Cáncer de cabeza y cuello: DOCETAXEL en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y localmente avanzado.

Concentración/es: 200 mg/ml de DOCETAXEL ANHIDRO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOCETAXEL ANHIDRO 200 mg/ml.

Excipientes: ACIDO CITRICO 5 mg, POLISORBATO 80 5200 mg, ETANOL ABSOLUTO C.S.P 10 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSIÓN ENDOVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO, TAPON DE GOMA, PRECINTO DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA X 10 ml.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA X 10 ml.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A FIN DE PROTEGER EL CONTENIDO DE LA LUZ; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Expediente N°: 1-0047-0000-018745-10-1

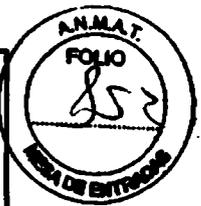
Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.08 10:21:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.08 10:21:36 -0300



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



DOCETAXEL ERIOCHEM 200
DOCETAXEL ANHIDRO
20 mg/1 ml

Concentrado para Solución para Perfusión 200 mg
Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA: Docetaxel anhidro 200 mg, Ácido cítrico 5 mg, Polisorbato 80 5200 mg,
Etanol absoluto csp 10 ml

POSOLOGÍA: ver prospecto interior.

NO CONSERVAR POR ENCIMA DE 25° C.

Conservar en el envase original, a fin de proteger el contenido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contenido: x 1 vial.

EMAMS, Certificado N°

Elaborado por ERIOCHEM S.A., Ruta Nacional 12, km 452. (3107) Colonia
Avellaneda. Dpto Paraná., Entre Ríos, Argentina.

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

Lote:

Vto:

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

IF-2017-27678096-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



DOCETAXEL ERIOCHEM 200

DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/1 ml

Concentrado para Solución para Perfusión 200 mg

FORMULA: Docetaxel anhidro 200 mg, excipientes c.s.

NO CONSERVAR POR ENCIMA DE 25° C.

Conservar en el envase original, a fin de proteger el contenido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

EMAMS, Certificado N°

Directora Técnica: Marisa Iris Motura.

Lote:

Vto:

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

IF 20 P 27678096-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-27678096-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 9 de Noviembre de 2017

Referencia: ROTULO DOCETAXEL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.09 15:59:49 -0300'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.09 15:59:49 -0300'



ERIOCHEM

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



9.- PROYECTO DE PROSPECTO
Según Dispo. 5904/96

DOCETAXEL ERIOCHEM 200
DOCETAXEL ANHIDRO
20 mg/ ml

Concentrado para solución para perfusión 200 mg

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ARGENTINA

Cada frasco ampolla de	200 mg
contiene:	
Docetaxel anhidro	200 mg
Ácido cítrico	5 mg
Polisorbato 80	5,2 g
Etanol absoluto csp	10 ml

Este producto NO lleva disolvente.

INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO:

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antineoplásico

INDICACIONES:

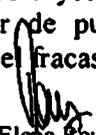
Cáncer de mama

Docetaxel Concentrado Inyectable está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia previa.

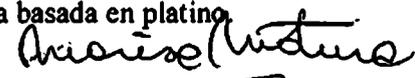
Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar operable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Docetaxel Concentrado Inyectable en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico después del fracaso de la quimioterapia previa basada en platino.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 1 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979123
Fax.: ++ 54 343 4979136



Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas, irresecable, localmente avanzado o metastásico que no han recibido quimioterapia previa para esta enfermedad.

Cáncer de próstata

Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico, andrógeno-independiente (hormono refractario).

Adenocarcinoma gástrico

Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino y fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluido el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

Cáncer de cabeza y cuello

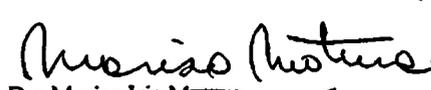
Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino y fluorouracilo está indicado para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello (CECC).

DESCRIPCIÓN

El docetaxel es un agente antineoplásico que pertenece a la familia de los taxoides. Se prepara mediante semisíntesis comenzando con un precursor derivado de un proceso de fermentación de células vegetales. El nombre químico para docetaxel es (2R,3S)-N-carboxy-3-phenylisoserine,N-tert-butyl ester, 13-ester con 5β-20epoxy-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahydroxytax-11-en-9-one 4-acetate 2-benzoate. Docetaxel tiene la siguiente fórmula estructural:


Bíog. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

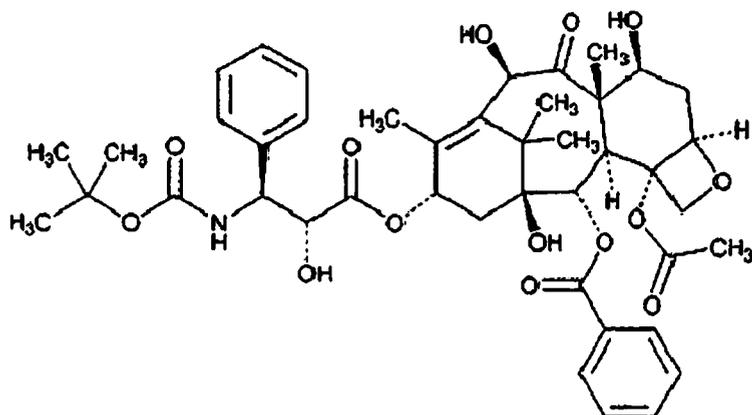
Página 2 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



Docetaxel es un polvo blanco a casi blanco con una fórmula empírica de $C_{43}H_{53}NO_{14}$, y un peso molecular de 807,88. Es altamente lipofílico y prácticamente insoluble en agua.

Docetaxel Concentrado Inyectable NO necesita diluirse antes con un diluyente y está listo para agregar a la solución de perfusión.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para todas las indicaciones, las toxicidades pueden necesitar ajustes de la dosis.

Administrar en una sala equipada para poder manejar posibles complicaciones (por ej.: anafilaxia).

Cáncer de mama

- Para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia previa, la dosis recomendada de Docetaxel Concentrado Inyectable es 60 mg/m^2 a 100 mg/m^2 administrado por vía intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas.
- Para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama nódulo positivo operable, la dosis recomendada de Docetaxel Concentrado Inyectable es 75 mg/m^2 administrado 1 hora después de doxorubicina 50 mg/m^2 y ciclofosfamida 500 mg/m^2 cada 3 semanas durante 6 ciclos. Debe utilizarse profilaxis con G-CSF para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

- Para el tratamiento después del fracaso de la quimioterapia previa basada en platino, Docetaxel Concentrado Inyectable fue evaluado como monoterapia y la dosis recomendada es 75 mg/m^2 administrado por vía intravenosa durante 1 hora cada 3 tres semanas. Una dosis de 100 mg/m^2 en pacientes previamente tratados con quimioterapia se asoció con toxicidad hematológica aumentada, infección y mortalidad relacionada con el tratamiento en pruebas controladas, aleatorias

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 3 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



En los pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia, se evaluó Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino. La dosis recomendada es Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m² administrado por vía intravenosa durante 1 hora seguido inmediatamente por cisplatino 75 mg/m² durante 30-60 minutos cada 3 semanas

Cáncer de próstata

- Para el cáncer de próstata metastático hormono refractario, la dosis recomendada de Docetaxel Concentrado Inyectable es 75 mg/m² cada 3 semanas como una perfusión intravenosa de 1 hora. Se administra prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día de forma continua.

Adenocarcinoma gástrico

- Para el adenocarcinoma gástrico, la dosis recomendada de Docetaxel Concentrado Inyectable es de 75 mg/m² como perfusión intravenosa de 1 hora, seguida de cisplatino 75 mg/m², como perfusión intravenosa de 1 a 3 horas (ambas sólo el día 1), seguido por fluorouracilo 750 mg/m² por día administrado como perfusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la perfusión de cisplatino. El tratamiento se repite cada tres semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada para la administración de cisplatino

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (antes y después de la administración de cisplatino). Se debería usar profilaxis para las infecciones neutropénicas. Todos los pacientes del grupo tratado con Docetaxel Concentrado Inyectable de los estudios TAX 323 y TAX 324 recibieron antibióticos profilácticos.

- *Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)*

Para el tratamiento de inducción del CECC localmente avanzado inoperable, la dosis recomendada de Docetaxel Concentrado Inyectable es de 75 mg/m² como perfusión intravenosa de 1 hora, seguida de cisplatino 75 mg/m² como perfusión intravenosa de 1 hora, en el día 1, seguidas de fluorouracilo como perfusión continua con una dosis de 750 mg/m² por día durante 5 días. Esta pauta se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos. Tras la quimioterapia, los pacientes recibirán radioterapia.

- *Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (TAX 324)*

Para el tratamiento de inducción de los pacientes con CECC localmente avanzado (irreseccable, con pocas probabilidades de curación quirúrgica, o destinado a la conservación del órgano), la dosis recomendada de Docetaxel Concentrado Inyectable es de 75 mg/m² como perfusión intravenosa de 1 hora el día 1, seguido de cisplatino 100 mg/m² administrado como perfusión de 30 minutos a 3 horas, seguido de fluorouracilo 1000 mg/m²/día como perfusión continua del día 1 al día 4. Este régimen

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Página 4 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



se administra cada 3 semanas durante 3 ciclos. Tras la quimioterapia, los pacientes recibirán quimiorradioterapia.

Régimen de Premedicación

Todos los pacientes deberían estar premedicados con corticosteroides orales (ver abajo para cáncer de próstata), tales como dexametasona 16 mg por día (por ej.: 8 mg dos veces al día) durante 3 días comenzando 1 día antes a la administración de Docetaxel Concentrado Inyectable, a fin de reducir la incidencia y la severidad de la retención de líquidos, así como también la severidad de las reacciones de hipersensibilidad.

Para el cáncer de próstata metastásico hormono refractario, dado el uso concurrente de prednisona, la pauta de premedicación recomendada es dexametasona 8 mg por vía oral, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de Docetaxel Concentrado Inyectable.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

Cáncer de mama

Los pacientes que inicialmente reciben una dosis de 100 mg/m² y que experimentan neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de 1 semana o reacciones cutáneas graves o acumuladas durante el tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable deberían tener un ajuste de dosis de 100 mg/m² a 75 mg/m². Si el paciente sigue experimentando estas reacciones, la dosis debería reducirse de 75 mg/m² a 55 mg/m² o deberá suspenderse el tratamiento. En cambio, los pacientes que inicialmente recibieron una dosis de 60 mg/m² y que no experimentaron neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ por más de 1 semana, reacciones cutáneas graves o acumuladas o neuropatía periférica grave durante el tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable, pueden tolerar dosis más altas. Los pacientes que experimentan neuropatía periférica de grado ≥3, deberán discontinuar el tratamiento de Docetaxel Concentrado Inyectable por completo.

Terapia en combinación con Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama

Se debería administrar Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida cuando el recuento de neutrófilos sea ≥1.500 células/mm³. Los pacientes que presenten neutropenia febril deberían recibir G-CSF en todos los ciclos consecutivos. Los pacientes que continúen experimentando esta reacción deberán permanecer con G-CSF y la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable será reducida a 60 mg/m². A los pacientes que experimenten estomatitis grado 3 ó 4 se les debe reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable a 60 mg/m². A los pacientes que experimenten reacciones cutáneas severas o acumulativas o signos neurossensoriales moderados y/o síntomas durante el tratamiento

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 5 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



con Docetaxel Concentrado Inyectable se les debería reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento deberá discontinuarse.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Monoterapia con Docetaxel Concentrado Inyectable para el tratamiento de NSCLC tras el fracaso de la quimioterapia previa basada en platino.

Los pacientes que inicialmente reciben una dosis de 75 mg/m² y que experimentan neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de 1 semana, reacciones cutáneas graves o acumuladas, u otras toxicidades no hematológicas de grado 3/4 durante el tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable, deberían ser retenidos hasta que se resuelva la toxicidad y luego retomar a 55 mg/m². Los pacientes que desarrollan neuropatía periférica de grado ≥3, deberán discontinuar el tratamiento de Docetaxel Concentrado Inyectable por completo.

Terapia en combinación con Docetaxel Concentrado Inyectable para el NSCLC que nunca ha recibido quimioterapia.

En los pacientes cuya dosis inicial de Docetaxel Concentrado Inyectable es de 75 mg/m² en combinación con cisplatino, y cuyo nadir de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25000 células/mm³, o en los pacientes que han presentado neutropenia febril, o en los pacientes con toxicidades no hematológicas graves, se debe reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable a 65 mg/m² en los siguientes ciclos. Para los pacientes que necesitan una mayor reducción de la dosis, se recomienda una dosis de 50 mg/m². Para los ajustes de dosis de cisplatino, ver la información de prescripción del elaborador.

Cáncer de Próstata

Terapia en combinación con Docetaxel Concentrado Inyectable para cáncer de próstata metastático hormono refractario

Docetaxel Concentrado Inyectable se debe administrar cuando el recuento de neutrófilos sea ≥ 1500 células/mm³. A los pacientes que experimentan neutropenia febril, neutrófilos < 500 células/mm³ por más de 1 semana, reacciones cutáneas graves o acumuladas y síntomas y/o signos neurosensoriales moderados durante el tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable se les deberá reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con al dosis de 60 mg/m², deberá discontinuar el tratamiento.

Cáncer de Cabeza y Cuello o Gástrico

Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino y fluorouracilo en cáncer gástrico o cáncer de cabeza y cuello.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Marisa Iris Motura
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Página 6 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Los pacientes tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino y fluorouracilo deben recibir antieméticos e hidratación adecuada, de acuerdo con las pautas institucionales actuales. En ambos estudios, se recomienda G-CSF durante el segundo ciclo y/o los siguientes en caso de neutropenia febril, o infección documentada con neutropenia o si la neutropenia dura por más de 7 días. Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si a continuación aparecen complicaciones relacionadas con neutropenia, se debe reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable de 60 mg/m² a 45 mg/m². En caso de trombocitopenia grado 4, se debe reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable de 75 mg/m² a 60 mg/m². Los pacientes no deben ser tratados de nuevo con ciclos posteriores de Docetaxel Concentrado Inyectable hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel de >1.500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel de >100.000 células/mm³. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten.

Las modificaciones de dosis recomendadas para las toxicidades en pacientes tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino y fluorouracilo se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 – Modificaciones de Dosis Recomendadas para las Toxicidades en Pacientes Tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable en Combinación con Cisplatino y Fluorouracilo

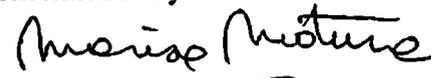
Toxicidad	Ajuste de dosis
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo en un 20%. Segundo episodio: reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable en un 20%.
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable y fluorouracilo en un 20%. Segundo episodio: suspender el tratamiento.
Estomatitis/mucositis de grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de fluorouracilo en un 20%. Segundo episodio: suspender sólo el fluorouracilo, en todos los ciclos posteriores. Tercer episodio: reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable en un 20%.
Estomatitis/mucositis de grado 4	Primer episodio: suspender sólo el fluorouracilo, en todos los ciclos posteriores. Segundo episodio: reducir la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable en un 20%.

Insuficiencia hepática:

Si presentan AST/ALT >2,5 a ≤5 x LSN y FA ≤2,5 x LSN, o AST/ALT >1,5 a ≤5 x LSN y FA >2,5 a ≤5 x LSN, la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable se debe reducir en un 20%.


 Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 7 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



En caso de AST/ALT >5 x LSN y/o FA >5 x LSN, se debe detener el uso de Docetaxel Concentrado Inyectable.

Las modificaciones de dosis para cisplatino y fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico se muestran a continuación:

Modificación de dosis de cisplatino y retrasos

Neuropatía periférica: se debe realizar un análisis neurológico antes de entrar en el estudio, y luego cada 2 ciclos y al final del tratamiento, por lo menos. En caso de presentar signos o síntomas neurológicos, se deben realizar análisis con más frecuencia y se pueden realizar las siguientes modificaciones de dosis según el grado de NCIC-CTC:

- Grado 2: Reducir la dosis de cisplatino en un 20%.
- Grado 3: Discontinuar el tratamiento.

Ototoxicidad: En caso de toxicidad de grado 3, discontinuar el tratamiento.

Nefrotoxicidad: Si se llegase a observar un aumento en la creatinina sérica \geq grado 2 (>1,5 veces del valor normal), a pesar de la rehidratación apropiada, el Clearance de creatinina se debe determinar antes de cada ciclo posterior y se deben considerar las siguientes reducciones de dosis (ver Tabla 2).

Para otros ajustes de dosis de cisplatino, también verificar la información de prescripción del elaborador.

Tabla 2 – Reducciones de Dosis para Evaluación del Clearance de Creatinina

Resultado del Clearance de Creatinina antes del próximo ciclo	Dosis de Cisplatino próximo ciclo
CICr \geq 60 mL/min	Se dio una dosis completa de cisplatino. El CICr se repetía antes de cada ciclo del tratamiento.
CICr entre 40 y 59 mL/min	Se redujo la dosis de cisplatino en un 50% en el ciclo posterior. Si el CICr era >60 mL/min al finalizar el ciclo, se reinstuyó la dosis completa de cisplatino en el siguiente ciclo. Si no se observa una recuperación, entonces el cisplatino se omitió del siguiente ciclo del tratamiento.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 8 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



Tabla 2 – Reducciones de Dosis para Evaluación del Clearance de Creatinina

	Se omitió la dosis de cisplatino solamente en ese ciclo del tratamiento.
CICr <40 mL/min	Si al final del ciclo el CICr todavía era <40 mL/min, cisplatino se discontinuó.
	Si al final del ciclo el CICr era >40 y <60 mL/min, el 50% de la dosis de cisplatino se administró en el siguiente ciclo.
	Si al final del ciclo el CICr era >60 mL/min, la dosis completa de cisplatino se administró en el siguiente ciclo.

CICr = Clearance de creatinina

Modificaciones en la dosis de fluorouracilo y retrasos del tratamiento

Para la diarrea y la estomatitis, ver Tabla 1.

En caso de que se observe toxicidad palmoplantar de grado 2 o mayor, el fluorouracilo se debe interrumpir hasta la recuperación. La dosis de fluorouracilo debería reducirse en un 20%.

Para otras toxicidades mayores de grado 3, excepto alopecia y anemia, se debería demorar la quimioterapia (como mínimo 2 semanas desde la fecha de perfusión planeada) hasta resolverla a grado ≤1 y luego reanudar, si es clínicamente recomendado.

Para otros ajustes de dosis de fluorouracilo, también verificar la información de prescripción del elaborador.

Terapia en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4:

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol). No hay información clínica con un ajuste de dosis en pacientes que hayan recibido inhibidores potentes del CYP3A4. Basándose en la extrapolación de un estudio farmacocinético con ketoconazol en 7 pacientes, considerar una reducción de dosis de Docetaxel de un 50% si los pacientes requieren coadministración de un inhibidor potente del CYP3A4.

PRECAUCIONES DE ADMINISTRACION

El Docetaxel Concentrado Inyectable es un medicamento anticancerígeno citotóxico y, al igual que con otros compuestos potencialmente tóxicos, deben tomarse precauciones en su manipulación y en la preparación de las soluciones de Docetaxel Concentrado Inyectable. Se recomienda utilizar guantes.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. María Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Página 9 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Si se produce contacto con la piel, tanto si es Docetaxel Concentrado Inyectable, como si es de la solución premezcla o de la solución final de perfusión, debe procederse inmediatamente a un lavado minucioso de la piel con agua y jabón. Si el Docetaxel Concentrado Inyectable solución premezcla o solución final de perfusión entrase en contacto con las mucosas, lavar inmediatamente y meticulosamente con agua.

No se recomienda que Docetaxel Concentrado Inyectable concentrado entre en contacto con equipamiento o dispositivos de plástico PVC utilizados para preparar soluciones para perfusión. A fin de minimizar la exposición del paciente con el plastificante DEHP (di-2-etilhexil ftalato), el cual se puede desprender de bolsas o sets de perfusión de PVC, la dilución final de Docetaxel Concentrado Inyectable para perfusión se debe almacenar en botellas (vidrio, polipropileno) o en bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de sets de administración revestidos con polietileno.

Docetaxel Concentrado Inyectable un vial

Docetaxel Concentrado Inyectable NO requiere ser diluido previamente con un diluyente y está listo para agregar a la solución de perfusión.

Por favor, seguir las instrucciones de preparación que se muestran a continuación.

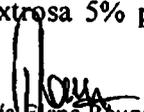
Preparación y Administración

NO usar la formula para dos viales (Concentrado Inyectable y diluyente) con la fórmula para un vial.

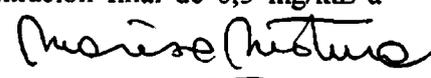
Docetaxel Concentrado Inyectable un vial

Docetaxel Concentrado Inyectable (20 mg/mL) NO requiere ser diluido previamente con un diluyente y está listo para agregar a la solución de perfusión. Utilizar sólo una aguja de calibre 21 para retirar Docetaxel Concentrado Inyectable del vial ya que las agujas de mayor tamaño (por ejemplo: calibre 18 y 19) como resultado, podrían remover el núcleo del tapón y o producir partículas de caucho.

1. **Solamente** utilizando una aguja de calibre 21, extraer de forma aséptica el contenido necesario de Docetaxel Concentrado Inyectable (20 mg docetaxel/mL) con una jeringa calibrada e inyectar mediante una inyección única en una botella o bolsa de perfusión de 250 mL ya sea de solución de Cloruro de sodio 0,9% o solución de Dextrosa 5% para producir una concentración final de 0,3 mg/mL a 0,74 mg/mL.


Biq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 10 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



Si se requiere una dosis mayor de 200 mg de Docetaxel Concentrado Inyectable, utilizar mayor volumen del vehículo de perfusión para no exceder una concentración de Docetaxel Concentrado Inyectable de 0,74 mg/mL.

2. Mezclar manualmente la perfusión efectuando un movimiento rotatorio suave.
3. Como todos los productos de administración parenteral, Docetaxel Concentrado Inyectable se debe inspeccionar visualmente por material particulado o decoloración antes de administrarlo, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Si la dilución de Docetaxel Concentrado Inyectable para perfusión intravenosa no es transparente o se observa la formación de precipitado, se debe descartar.
4. La solución de perfusión de Docetaxel Concentrado Inyectable está sobresaturada, por tanto puede cristalizar con el tiempo. Si aparecen cristales, la solución no se debe utilizar y debe desecharse.

La dilución para perfusión de Docetaxel Concentrado Inyectable se debe administrar por vía intravenosa en 1 hora de perfusión a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) y en condiciones normales de luz.

Estabilidad

La dilución final de Docetaxel Concentrado Inyectable para perfusión, es estable durante 6 horas si se almacena entre 2°C y 25°C. La dilución final de Docetaxel Concentrado Inyectable para perfusión (ya sea en solución de Cloruro de Sodio 0,9% ó solución de Dextrosa 5%) debe utilizarse dentro de un periodo de 6 horas (incluida la hora de administración por perfusión intravenosa).

Además, la estabilidad física y química de la solución de perfusión preparada tal como se recomienda está demostrada hasta 48 horas si se almacena entre 2 °C y 8 °C en bolsas que no son de PVC.

CONTRAINDICACIONES

- Docetaxel Concentrado Inyectable está contraindicado en pacientes que hayan tenido antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severa con Docetaxel u otros medicamentos formulados con polisorbato 80. Se han experimentado reacciones graves, incluyendo anafilaxia.
- Docetaxel Concentrado Inyectable no debe utilizarse en pacientes con un recuento de neutrófilos < 1.500 células/mm³.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Muertes Tóxicas

Cáncer de mama

El Docetaxel Concentrado Inyectable administrado en dosis de 100 mg/m² se asoció con muertes que se consideraban estar posible o probablemente relacionadas con el

Bioq. María Elena Róuge
Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

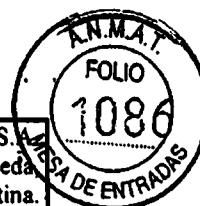
Página 11 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



tratamiento en un 2,0% (19/965) de pacientes con cáncer de mama metastásico, tanto pacientes que ya habían sido tratados y otros que no, con función hepática normal y en el 11,5% (7/61) de pacientes con distintos tipos de tumor quienes habían tenido función hepática basal normal (AST y/o ALT >1,5 veces LSN junto con FA >2,5 veces LSN). Entre los pacientes que recibieron dosis de 60 mg/m² la mortalidad relacionada con el tratamiento ocurrió en un 0,6% (3/481) de los pacientes con función hepática normal y en 3 de cada 7 pacientes con función hepática alterada. Aproximadamente, la mitad de estas muertes ocurrieron durante el primer ciclo. La sepsis representó la mayoría de las muertes.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Docetaxel Concentrado Inyectable administrado en dosis de 100 mg/m² en pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas, metastásico o localmente avanzado con un historial de quimioterapia previa basada en platino se asoció con aumento de la mortalidad relacionada con el tratamiento (14% y 5% en dos estudios controlados y aleatorizados). Hubo un 2,8% de muertes relacionadas con el tratamiento entre 176 pacientes tratados con la dosis de 75 mg/m² en los ensayos aleatorizados. Entre los pacientes que experimentaron muerte relacionada con el tratamiento al nivel de dosis de 75 mg/m² 3 de 5 pacientes tuvieron un estado funcional de ECOG igual a 2 al entrar al estudio.

Deterioro Hepático

Los pacientes con alteraciones combinadas de transaminasas y fosfatasa alcalina no deben recibir tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable

Efectos Hematológicos

Realizar con frecuencia el recuento periférico de células sanguíneas de todos los pacientes que tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable. No se debe volver a tratar a los pacientes con ciclos posteriores de Docetaxel Concentrado Inyectable hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel >1500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel > 100.000 células/mm³.

Se recomienda una reducción del 25% en la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable durante los ciclos posteriores a la neutropenia grave (<500 células/mm³), durando 7 días o más, neutropenia febril o una infección de grado 4 en un ciclo de Docetaxel Concentrado Inyectable.

La neutropenia (< 2000 neutrófilos/mm³) aparece en prácticamente todos los pacientes que recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable en dosis de 60 mg/m² a 100 mg/m² y la neutropenia grado 4 (< 500 neutrófilos/mm³) aparece en el 85% de los pacientes que recibieron en dosis de 100 mg/m² y el 75% de pacientes que recibieron dosis de 60 mg/m². Por lo tanto, el monitoreo frecuente del recuento sanguíneo es esencial para que se pueda ajustar la dosis. No se debe administrar Docetaxel Concentrado Inyectable a pacientes con un nivel de neutrófilos < 1500 células/mm³.

Bioq. María Elena Bouge
Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Marisa Iris Motura
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 12 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



La neutropenia febril apareció en el 12% de los pacientes que recibieron dosis de 100 mg/m² pero fue muy infrecuente en los pacientes que recibieron dosis de 60 mg/m². Las respuestas hematológicas, las reacciones febriles e infecciones y la tasa de muerte por sepsis por diferentes pautas están relacionadas a la dosis.

Tres pacientes con cáncer de mama con insuficiencia hepática grave (bilirrubina >1,7 veces LSN) desarrollaron hemorragia gastrointestinal fatal asociada con trombocitopenia grave inducida por fármacos. En los pacientes con cáncer gástrico tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y fluorouracilo (TCF), neutropenia febril y/o infección neutropénica apareció en el 12% de los pacientes que recibieron G-CSF comparado con el 28% que no lo recibió. Los pacientes que reciban TCF se deben vigilar estrechamente durante el primer ciclo y los posteriores por neutropenia febril e infección neutropénica.

Reacciones de Hipersensibilidad

Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados estrechamente, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Se reportaron reacciones graves de hipersensibilidad caracterizadas por hipotensión y/o broncoespasmo, rash/eritema generalizado o anafilaxia, algunas veces mortal en pacientes premedicados con 3 días de corticosteroide. Las reacciones graves requieren la interrupción inmediata de la perfusión con Docetaxel Concentrado Inyectable y un tratamiento apropiado. Los pacientes con historial de reacciones graves de hipersensibilidad no deberán volver a ser expuestos al Docetaxel Concentrado Inyectable.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer pocos minutos después de iniciarse la perfusión de Docetaxel Concentrado Inyectable. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad con síntomas menores, como sofocos o reacciones cutáneas localizadas, no requieren la interrupción del tratamiento. Se recomienda la premedicación que consiste en un corticosteroide oral para todos los pacientes antes de iniciar la perfusión de Docetaxel Concentrado Inyectable.

Retención de Líquidos

Después de la terapia con Docetaxel Concentrado Inyectable se ha reportado retención de líquidos grave. Los pacientes se deben premedicar de un corticosteroide oral antes de cada administración de Docetaxel Concentrado Inyectable para reducir la incidencia y la gravedad de la retención de líquidos. Los pacientes con derrames preexistentes deben ser estrechamente monitorizados desde la primera dosis debido a la posible exacerbación de los derrames.

Cuando aparece la retención de líquidos, el edema periférico, generalmente, comienza en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizado con un aumento de peso de 2 kg promedio.

Entre 92 pacientes con cáncer de mama premedicados durante 3 días con corticosteroides, la retención de líquidos apareció en un 27,2% y la retención de líquidos grave en un 5%. La mediana de la dosis acumulada para el inicio de la

Bioq. María Elena Rouge
Aptoderada

ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura

Directora Técnica

ERIOCHEM S.A.

Página 13 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



retención de líquidos moderada o grave fue de 819 mg/m². Nueve pacientes de 92 (9,8%) interrumpieron el tratamiento debido a la retención de líquidos: 4 pacientes discontinuaron con retención de líquidos grave; los 5 restantes experimentaron retención de líquidos de leve a moderada. La mediana de la dosis acumulada para la interrupción del tratamiento fue de más de 1021 mg/m². La retención de líquidos fue completamente reversible, a veces lenta, con un promedio de 16 semanas desde la última perfusión de Docetaxel Concentrado Inyectable para la resolución (rango: 0 a 42+ semanas). Los pacientes que desarrollaron edema periférico se pueden tratar con medidas estándar, tales como restricción de sal, diurético(s) oral(es).

Leucemia Mieloide Aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) o mielodisplasia relacionada con el tratamiento ha aparecido en pacientes que recibieron antraciclina y/o ciclofosfamida, incluyendo el uso en terapia adyuvante para el cáncer de mama. En el estudio de cáncer de mama adyuvante (TAX316) la LMA apareció en 3 de 744 pacientes que recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) y en 1 de 736 pacientes que recibieron fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida. En los pacientes tratados con TAC, se requiere un seguimiento hematológico por el riesgo de mielodisplasia o leucemia mieloide retrasado.

Reacciones Cutáneas

Se ha observado eritema cutáneo localizado en las extremidades con edema seguido de descamación. En caso de toxicidad cutánea grave, se recomienda un ajuste en la dosis. La tasa de interrupción debido a la toxicidad cutánea fue del 1,6% (15/965) en los pacientes con cáncer de mama metastásico. Entre 92 pacientes con cáncer de mama premedicados durante 3 días con corticosteroides, no se informó ningún caso de toxicidad cutánea grave y ningún paciente interrumpió el Docetaxel Concentrado Inyectable debido a toxicidad cutánea.

Reacciones Neurológicas

Se observaron síntomas neurosensoriales graves (por ejemplo: parestesia, disestesia, dolor) en el 5,5% (53/965) de los pacientes con cáncer de mama metastásico, y el 6,1% de ellos interrumpió el tratamiento. Cuando estos síntomas se hacen presentes, se debe ajustar la dosis. Si los síntomas persisten, se debe interrumpir el tratamiento. Los pacientes que desarrollaron neurotoxicidad en los ensayos clínicos y para los cuales la información de seguimiento sobre la resolución completa del evento estaba disponible tuvo una reversión espontánea de los síntomas con una mediana de 9 semanas desde el inicio (rango: 0 a 106 semanas). La neuropatía motora periférica grave manifestada principalmente como debilidad distal de extremidades apareció en el 4,4% (42/965).

Trastornos Oculares

Se ha notificado edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable. Los pacientes con deterioro de la visión deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo. En caso de que se diagnostique EMC, el tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable debe interrumpirse, e

Bioq. María Elena Kouge
Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 14 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



iniciar un tratamiento adecuado. Se debería considerar un tratamiento alternativo sin taxanos.

Astenia

Se observó astenia grave en el 14,9% (144/965) de pacientes con cáncer de mama metastásico, pero ocasionó la interrupción del tratamiento en sólo 1,8%. Los síntomas como fatiga y debilidad pueden durar desde algunos días hasta varias semanas y puede ser asociado con el deterioro del estatus del desempeño en pacientes con enfermedad progresiva.

Contenido de Alcohol

Se han informado casos de intoxicación con algunas formulaciones de docetaxel debido al contenido de alcohol. El contenido de alcohol en una dosis de inyección de Docetaxel Concentrado Inyectable puede afectar el sistema nervioso central y se debe tener en cuenta para los pacientes que deben minimizar o evitar la ingesta de alcohol. Se debe considerar el contenido de alcohol en la inyección de Docetaxel Concentrado Inyectable sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas inmediatamente después de la perfusión. Cada inyección de Docetaxel Concentrado Inyectable inyectable de 100 mg/m² entrega 2,0 g/m² de etanol. Para un paciente con una superficie corporal de 2,0 m², la entrega sería de 4,0 gramos de etanol. Otros productos de docetaxel pueden tener una cantidad diferente de alcohol.

Uso Durante el Embarazo

El Docetaxel Concentrado Inyectable puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El docetaxel ha demostrado efectos embriotóxicos, incluyendo mortalidad intrauterina cuando se administró en conejas y ratas en estado de preñez durante el periodo de organogénesis. Los efectos embriofetales en animales aparecieron con dosis tan bajas como 1/50 y 1/300 de la dosis humana recomendada sobre una base de superficie corporal.

No existen estudios adecuados y bien controlados de mujeres usando Docetaxel Concentrado Inyectable durante el embarazo. Si se utiliza Docetaxel Concentrado Inyectable durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este medicamento, se le debe advertir a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de que deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más serias relacionadas con la administración de Docetaxel Concentrado Inyectable son:

- Muertes Tóxicas
- Hepatotoxicidad
- Neutropenia
- Hipersensibilidad

Bioq. María Elena Rodríguez
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

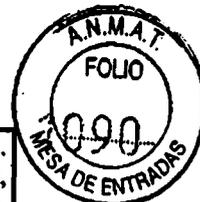
Página 15 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



- Retención de líquidos
- Leucemia Mieloide Aguda
- Reacciones Cutáneas
- Reacciones Neurológicas
- Trastorno Ocular
- Astenia
- Intoxicación por alcohol

Las reacciones adversas más comunes en todas las indicaciones de Docetaxel Concentrado Inyectable son infecciones, neutropenia, anemia, neutropenia febril, hipersensibilidad, trombocitopenia, neuropatía, disgeusia, disnea, estreñimiento, anorexia, alteraciones de las uñas, retención de líquidos, astenia, dolor, náuseas, diarrea, vómitos, mucositis, alopecia, trastornos de la piel y mialgia. La incidencia varía dependiendo de las indicaciones.

Las reacciones adversas se describen según las indicaciones. Los índices de reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y no podrían reflejar los índices observados en la práctica porque los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas.

Los pacientes respondedores pueden no experimentar una mejora en el estatus del desempeño en terapia y pueden empeorar. No se ha establecido la relación entre los cambios de estatus de desempeño, la respuesta a la terapia y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

Experiencia de Ensayos Clínicos

Cáncer de mama

Monoterapia con Docetaxel Concentrado Inyectable para cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la quimioterapia previa.

Docetaxel Concentrado Inyectable 100 mg/m²: Se comparan las reacciones adversas a medicamentos que aparecieron en al menos el 5% de los pacientes de tres poblaciones que recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable en dosis de 100 mg/m² como una perfusión de una hora durante 3 semanas: 2045 pacientes con distintos tipos de tumores y pruebas de función hepática basal normal; el subgrupo de 965 pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, tanto los que han recibido quimioterapia previa como los que no han recibido, que tenían pruebas de función hepática basal normal; y 61 pacientes adicionales con distintos tipos de tumores quienes habían tenido pruebas anormales de función hepática basal. Estas reacciones se describieron utilizando los términos COSTART y se consideraron posible o probablemente relacionados con Docetaxel Concentrado Inyectable. Al menos el 95% de estos pacientes no recibió apoyo hematopoyético. Por lo general, el perfil de seguridad es

Bioq. María Elena Bougas
Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Página 16 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



similar en los pacientes que recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable para el tratamiento de cáncer de mama y en pacientes con otro tipo de tumores (Ver Tabla 3).

Tabla 3 – Resumen de Reacciones Adversas en pacientes que recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable en dosis de 100 mg/m²

Reacción Adversa	Todo tipo de tumor FHs* Normal n=2045 %	Todo tipo de tumor FHs** Elevado n=61 %	Cáncer de mama FHs* Normal n=965 %
Hematológica			
Neutropenia			
<2000 células/mm ³	96	96	99
<500 células/mm ³	75	88	86
Leucopenia			
<4000 células/mm ³	96	98	99
<1000 células/mm ³	32	47	44
Trombocitopenia			
<100.000 células/mm ³	8	25	9
Anemia			
<11 g/dL	90	92	94
<8 g/dL	9	31	8
Neutropenia Febril***	11	26	12
Muerte Séptica	2	5	1
Muerte no séptica	1	7	1
Infecciones			
Ninguna	22	33	22
Grave	6	16	6
Fiebre en Ausencia de Infección			
Ninguna	31	41	35
Grave	2	8	2
Reacciones de Hipersensibilidad			
Independientemente de la Premedicación			
Ninguna	21	20	18
Grave	4	10	3
Con 3 días de Premedicación	n=92	n=3	n=92
Ninguna	15	33	15
Grave	2	0	2
Retención de Líquidos			
Independientemente de la Premedicación			
Ninguna	47	39	60
Grave	7	8	9
Con 3 días de Premedicación	n=92	n=3	n=92
Ninguna	64	67	64

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Marisa Iris Motura
 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 17 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Tabla 3 – Resumen de Reacciones Adversas en pacientes que recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable en dosis de 100 mg/m²

Reacción Adversa	Todo tipo de tumor FHs* Normal n=2045 %	Todo tipo de tumor FHs** Elevado n=61 %	Cáncer de mama FHs* Normal n=965 %
Grave	7	33	7
Neurosensorial			
Ninguna	49	34	58
Grave	4	0	6
Cutánea			
Ninguna	48	54	47
Grave	5	10	5
Cambios en las uñas			
Ninguna	31	23	41
Grave	3	5	4
Gastrointestinal			
Nausea	39	38	42
Vómitos	22	23	23
Diarrea	39	33	43
Grave	5	5	6
Estomatitis			
Ninguna	42	49	52
Grave	6	13	7
Alopecia	76	62	74
Astenia			
Ninguna	62	53	66
Grave	13	25	15
Mialgia			
Ninguna	19	16	21
Grave	2	2	2
Artralgia	9	7	8
Reacción en la zona de perfusión	4	3	4

* FHs Basal Normal: Transaminasas $\leq 1,5$ veces LSN o fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ veces LSN o elevaciones aisladas de transaminasas o fosfatasa alcalina hasta 5 veces LSN

** FHs Basal Elevada: AST y/o ALT $> 1,5$ veces LSN al mismo tiempo que la fosfatasa alcalina $> 2,5$ veces LSN

*** Neutropenia Febril: ANC grado 4 con fiebre > 38 °C con antibióticos intravenosos y/u hospitalización.

Reacciones Hematológicas

La supresión de la médula ósea reversible fue la principal toxicidad limitante de la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable. El tiempo medio para el nadir fue de 7 días y la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) fue de 7 días. Entre

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Marisa Iris Mótura
 Dra. Marisa Iris Mótura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Página 18 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



2045 pacientes con tumores sólidos y FHs basal normal, la neutropenia grave apareció en el 75,4% y duró por más de 7 días en el 2,9% de los ciclos.

La neutropenia febril (< 500 células/mm³ con fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ con antibióticos intravenosos y/u hospitalización) apareció en el 11% de los pacientes con tumores sólidos, en el 12,3% de los pacientes con cáncer de mama metastásico y en el 9,8% de 92 pacientes con cáncer de mama premedicadas durante 3 días con corticosteroides.

Aparecieron episodios de infección grave en el 6,1% de los pacientes con tumores sólidos, en el 6,4% de los pacientes con cáncer de mama metastásico y en el 5,4% de 92 pacientes con cáncer de mama premedicadas durante 3 días con corticosteroides.

Se informó trombocitopenia (<100.000 células/mm³) asociada con hemorragia gastrointestinal que puede ser mortal.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave. Se han reportado síntomas leves, incluyendo enrojecimiento, rash con o sin prurito, rigidez torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos por el fármaco, y se han resuelto después de interrumpir la perfusión y estableciendo una terapia adecuada.

Retención de Líquidos

El uso de Docetaxel Concentrado Inyectable puede provocar retención de líquidos

Reacciones Cutáneas

Se han observado reacciones cutáneas reversibles que se caracterizaron por rash, incluyendo erupciones localizadas, principalmente en manos y/o pies aunque también en los brazos, cara o tórax y se asociaron con frecuencia a prurito. Generalmente, las erupciones aparecieron en la semana después de la perfusión de Docetaxel Concentrado Inyectable, recuperado antes de la próxima perfusión y no eran incapacitantes. Los trastornos graves en las uñas se caracterizan por hipo- o hiperpigmentación y algunas veces dolor y onicólisis (en el 0,8% de los pacientes con tumores sólidos).

Reacciones Neurológicas

Las reacciones neurológicas se discuten en otra parte del prospecto.

Reacciones Gastrointestinales

Generalmente, las náuseas, vómitos y diarrea eran de leve a moderadas. Las reacciones graves aparecieron entre el 3-5% de los pacientes con tumores sólidos y en un grado similar entre los pacientes con cáncer de mama metastásico. La incidencia de las reacciones graves fue del 1% o menos para los 92 pacientes con cáncer de mama premedicados durante 3 días con corticosteroides.

La estomatitis grave apareció en el 5,5% de los pacientes con tumores sólidos, en el 7,4% de los pacientes con cáncer de mama metastásico y en el 1,1% de los 92 pacientes con cáncer de mama premedicados durante 3 días con corticosteroides.

Reacciones Cardiovasculares

La hipotensión apareció en el 2,8% de los pacientes con tumores sólidos; el 1,2% necesitó tratamiento. Las reacciones clínicamente importantes tales como fallo cardíaco, taquicardia sinusal, aleteo auricular, arritmia, disritmia, angina inestable, edema

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa M. S. Motura

Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 19 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



pulmonar e hipertensión aparecieron con poca frecuencia. Siete de 86 (8,1%) pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable 100 mg/m² en un ensayo aleatorizado y a quienes se les evaluó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) grave desarrollaron deterioro de la FEVI en un $\geq 10\%$ asociado con una caída por debajo del límite inferior institucional ormal.

Reacciones en la zona de perfusión

Las reacciones en el lugar de la perfusión fueron generalmente leves y consistieron en hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis, extravasación y tumefacción de la vena.

Reacciones Hepáticas

En pacientes con función hepática (FH) basal normal, los valores de bilirrubina mayores al límite superior del rango normal aparecieron en el 8,9% de los pacientes. Se observaron aumentos en AST o ALT >1,5 veces al LSN, o fosfatasa alcalina >2,5 veces LSN, en el 18,9% y 7,3% de los pacientes, respectivamente. Mientras que con Docetaxel Concentrado Inyectable, los aumentos en AST y/o ALT >1,5 veces LSN paralelamente con fosfatasa alcalina >2,5 veces del LSN aparecieron en el 4,3% de los pacientes con FHs basal normal. No se ha establecido si estos cambios estuvieron o no relacionados con el fármaco o con la enfermedad subyacente.

Toxicidad Hematológica y Otras: Relación con la dosis y alteraciones basales de la química del hígado

La toxicidad hematológica y de otro tipo se aumenta en dosis mayores y en pacientes con pruebas de función hepática (FH) basal elevada. En las tablas a continuación se comparan las reacciones adversas a los medicamentos de tres poblaciones: 730 pacientes con FH normal que recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable en dosis de 100 mg/m² en los ensayos de brazo único, aleatorizados de cáncer de mama metastásico tras el fracaso de la quimioterapia previa; 18 pacientes en estos estudios que experimentaron FH basal anormal (definido como AST y/o ALT >1,5 veces del LSN paralelamente con fosfatasa alcalina >2,5 veces del LSN); y 174 pacientes en estudios japoneses que recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable en dosis de 60 mg/m² que tuvieron FH normal (ver Tabla 4 y 5).

Tabla 4 – Reacciones Hematológicas Adversas en Pacientes con Cáncer de Mama Tratados Previamente con Quimioterapia con Docetaxel Concentrado Inyectable 100 mg/m² con Pruebas de Función Hepática Elevada o Normal o 60 mg/m² con Pruebas de Función Hepática Normal

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 100 mg/m ²		Docetaxel Concentrado Inyectable 60 mg/m ²
	FH* Normal n=730	FH** Elevado n=18	FH* Normal n=174
	%	%	%

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Marisa Motura
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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



Neutropenia			
Ninguna <2000 células/mm ³	98	100	95
Grado 4 <500 células/mm ³	84	94	75
Trombocitopenia			
Ninguna <100.000 células/mm ³	11	44	14
Grado 4 <20.000 células/mm ³	1	17	1
Anemia <11 g/dL	95	94	65
Infección***			
Ninguna	23	39	1
Grado 3 y 4	7	33	0
Neutropenia Febril****			
Por Paciente	12	33	0
Por Curso	2	9	0
Muerte Séptica	2	6	1
Muerte no Séptica	1	11	0

*FH Basal Normal: Transaminasas $\leq 1,5$ veces LSN o fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ veces LSN o elevaciones aisladas de transaminasas o fosfatasa alcalina hasta 5 veces del LSN

** FH Basal Elevado: AST y/o ALT $> 1,5$ veces LSN al mismo tiempo que la fosfatasa alcalina $> 2,5$ veces del LSN

***La incidencia de infección que requiera hospitalización y/o antibióticos por vía intravenosa fue del 8,5% (n=62) entre los 730 pacientes con FH Basal Normal; 7 pacientes tuvieron neutropenia de grado 3 concurrente, 46 pacientes experimentaron neutropenia en grado 4.

****Neutropenia Febril: Para los 100 mg/m², ANC grado 4 y fiebre > 38 °C con antibióticos intravenosos y/u hospitalización; para los 60 mg/m², ANC grado 3/4 y fiebre $> 38,1$ °C.

Tabla 5 – Reacciones Adversas No Hematológicas en Pacientes con Cáncer de Mama Tratados Previamente con Quimioterapia con Docetaxel Concentrado Inyectable 100 mg/m² con Pruebas de Función Hepática Elevada o Normal o 60 mg/m² con Pruebas de Función Hepática Normal

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 100 mg/m ²		Docetaxel Concentrado Inyectable 60 mg/m ²
	FH* Normal n=730 %	FH** Elevado n=18 %	FH* Normal n=174 %
Reacciones de Hipersensibilidad Independientemente de la Premedicación			
Ninguna	13	6	1
Grave	1	0	0
Retención de líquidos*** Independientemente de la Premedicación			
Ninguna	56	61	

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Marisa Iris Motura
 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 21 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Grave	8	17	0
Neurosensorial			
Ninguna	57	50	20
Grave	6	0	0
Mialgia	23	33	3
Cutánea			
Ninguna	45	61	31
Grave	5	17	0
Astenia			
Ninguna	65	44	66
Grave	17	22	0
Diarrea			
Ninguna	42	28	ND
Grave	6	11	
Estomatitis			
Ninguna	53	67	19
Grave	8	39	1

*FH Basal Normal: Transaminasas $\leq 1,5$ veces LSN o fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ veces LSN o elevaciones aisladas de transaminasas o fosfatasa alcalina hasta 5 veces del LSN

**Función Hepática Basal Elevada: AST y/o ALT $> 1,5$ veces LSN al mismo tiempo que la fosfatasa alcalina $> 2,5$ veces LSN

***La Retención de Líquidos incluye (por COSTART): edema (periférico, localizado, generalizado, linfedema, edema pulmonar y edema no especificado) y derrame (pleural, pericárdico y ascitis); no se administró premedicación con la dosis de 60 mg/m².

ND = no disponible

En el ensayo de tres ramas en monoterapia, TAX313, el cual comparaba Docetaxel Concentrado Inyectable 60 mg/m², 75 mg/m² y 100 mg/m² en cáncer de mama avanzado, se produjeron reacciones adversas grado 3/4 o severas en el 49,0% de los pacientes tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable 60 mg/m² comparado con el 55,3% y 65,9% tratados con 75 mg/m² y 100 mg/m² respectivamente. Se informó que el 5,3% de los pacientes tratados con 60 mg/m² vs. el 6,9% y 16,5% de los pacientes tratados con 75 y 100 mg/m², respectivamente, interrumpieron el tratamiento por reacciones adversas. Se produjeron muertes dentro de los 30 días del último tratamiento en el 4,0% de los pacientes tratados con 60 mg/m² comparado con el 5,3% y 1,6% de los pacientes tratados con 75 mg/m² y 100 mg/m², respectivamente.

Las siguientes reacciones adversas se asociaron con el aumento de dosis de docetaxel: retención de líquidos (26%, 38%, y 46% con 60 mg/m², 75 mg/m², y 100 mg/m² respectivamente), trombocitopenia (7%, 11% y 12% respectivamente), neutropenia (92%, 94%, y 97% respectivamente), neutropenia febril (5%, 7%, y 14%

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Marisa Iris Motura
 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 22 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



respectivamente), infección de grado 3/4 relacionada con el tratamiento (2%, 3%, y 7% respectivamente) y anemia (87%, 94%, y 97% respectivamente).

Terapia combinada con Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama

Las siguiente tabla presenta reacciones adversas emergentes del tratamiento observadas en 744 pacientes, quienes fueron tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m² cada 3 semanas en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (ver Tabla 6).

Tabla 6 – Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento Clínicamente Importantes Independientemente de la Relación Causal en Pacientes que Recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable en Combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida (TAX316).

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m ² + Doxorubicina 50 mg/m ² + Ciclofosfamida 500 mg/m ² (TAC) n=744 %		Fluorouracilo 500 mg/m ² + Doxorubicina 50 mg/m ² + Ciclofosfamida 500 mg/m ² (FAC) n=736 %	
	Ninguna	Grado 3/4	Ninguna	Grado 3/4
Anemia	92	4	72	2
Neutropenia	71	66	82	49
Fiebre en ausencia de infección	47	1	17	0
Infección	39	4	36	2
Trombocitopenia	39	2	28	1
Neutropenia febril	25	N/A	3	N/A
Infección neutropénica	12	N/A	6	N/A
Reacciones de hipersensibilidad	13	1	4	0
Linfedema	4	0	1	0
Retención de Líquidos*	35	1	15	0
Edema periférico	27	0	7	0
Aumento de peso	13	0	9	0
Neuropatía Sensorial	26	0	10	0
Neuro-cortical	5	1	6	1
Neuropatía motora	4	0	2	0
Neuro-cerebelar	2	0	2	0
Síncope	2	1	1	0
Alopecia	98	N/A	97	N/A
Toxicidad cutánea	27	1	18	0
Trastornos en las uñas	19	0	14	0
Nausea	81	5	88	10
Estomatitis	69	7	53	2
Vómito	45	4	50	7

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Lise Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 23 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Tabla 6 – Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento Clínicamente Importantes Independientemente de la Relación Causal en Pacientes que Recibieron Docetaxel Concentrado Inyectable en Combinación con Doxorubicina y Ciclofosfamida (TAX316).

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m ² + Doxorubicina 50 mg/m ² + Ciclofosfamida 500 mg/m ² (TAC) n=744 %		Fluorouracilo 500 mg/m ² + Doxorubicina 50 mg/m ² + Ciclofosfamida 500 mg/m ² (FAC) n=736 %	
	Ninguna	Grado 3/4	Ninguna	Grado 3/4
Diarrea	35	4	28	2
Estreñimiento	34	1	32	1
Alteración del gusto	28	1	15	0
Anorexia	22	2	18	1
Dolor Abdominal	11	1	5	0
Amenorrea	62	N/A	52	N/A
Tos	14	0	10	0
Disrritmias cardiacas	8	0	6	0
Vasodilatación	27	1	21	1
Hipotensión	2	0	1	0
Flebitis	1	0	1	0
Astenia	81	11	71	6
Mialgia	27	1	10	0
Artralgia	19	1	9	0
Trastorno del lagrimal	11	0	7	0
Conjuntivitis	5	0	7	0

* Término COSTART y sistema de calificación para eventos relacionados con el tratamiento.

De los 744 pacientes tratados con TAC, el 36,3% experimentó reacciones adversas graves emergentes del tratamiento comparado con el 26,6% de los 736 pacientes tratados con FAC. Las reducciones de dosis por toxicidad hematológica ocurrieron en el 1% de los ciclos en el brazo de TAC vs. el 0,1% de los ciclos en el brazo de FAC. El 6% de los pacientes tratados con TAC interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas, frente al 1,1% tratado con FAC, siendo fiebre en ausencia de infección y alergia las razones más comunes para retirarse entre los pacientes tratados con TAC. Dos pacientes murieron en cada brazo dentro de los 30 días de su último estudio del tratamiento; se atribuyó 1 muerte por brazo al fármaco de estudio.

Fiebre e infección

Se observó fiebre en ausencia de infección en el 46,5% de los pacientes tratados con TAC y en el 17,1% de los pacientes tratados con FAC. Se observó fiebre de grado 3/4 en ausencia de infección en el 1,3% y 0% de los pacientes tratados con TAC y FAC, respectivamente. Se observó infección en el 39,4% de los pacientes tratados con TAC, frente al 36,3% de los pacientes tratados con FAC. Se observó infección grado 3/4 en el

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Dr. Marisa Iris Motura
 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

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



3,9% y el 2,2% de los pacientes tratados con TAC y FAC, respectivamente. No se produjeron muertes sépticas en ningún brazo del tratamiento.

Reacciones Gastrointestinales

Además de las reacciones gastrointestinales reflejadas en la tabla anterior, se reportaron 7 pacientes en el brazo de TAC que experimentaron colitis/enteritis/perforación del intestino grueso vs. un paciente en el brazo FAC. Cinco de los 7 pacientes tratados con TAC necesitaron interrumpir el tratamiento; no se produjeron muertes debido a estos eventos.

Reacciones Cardiovasculares

Se reportaron más reacciones cardiovasculares en el brazo TAC vs. el brazo FAC; disritmias, todos los grados (7,9% vs. 6,0%), hipotensión, todos los grados (2,6% vs. 1,1%) y CHF (2,3% vs. 0,9%, a 70 meses de seguimiento mediano). En cada brazo murió un paciente por insuficiencia cardíaca.

Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

La leucemia mieloide aguda o mielodisplasia relacionada con el tratamiento es conocida por aparecer en pacientes tratados con antraciclina y/o ciclofosfamida, incluyendo el uso en terapia adyuvante para el cáncer de mama. La LMA aparecen con mayor frecuencia cuando estos agentes se administran en combinación con radioterapia. LMA apareció en el estudio adyuvante de cáncer de mama (TAX316). El riesgo acumulativo de desarrollar LMA relacionado al tratamiento a los 5 años en TAX316 fue del 0,4% para los pacientes tratados con TAC y del 0,1% para los pacientes tratados con FAC. El riesgo de LMA es comparable con el riesgo observado en otros regímenes de quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama que contienen antraciclina y/o ciclofosfamida.

Cáncer de Pulmón

Monoterapia con Docetaxel Concentrado Inyectable para NSCLC localmente avanzado o metastásico, no resecable previamente tratado con quimioterapia basada en platino.

Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m²: En la tabla 7 se muestran las reacciones adversas medicamentosas emergentes del tratamiento. En esta tabla se incluye la información de seguridad y un historial de tratamientos previos con quimioterapia basada en platino para un total de 176 pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas, quienes fueron tratados en dos estudios controlados y aleatorizados. Estas reacciones se describieron utilizando los Criterios de Toxicidad Común del INC independientemente de la relación del tratamiento del estudio, excepto por las toxicidades hematológicas o que se notifique lo que contrario.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Mariša Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 25 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



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



Tabla 7 – Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento Independientemente de la Relación con el Tratamiento en Pacientes que Reciben Docetaxel Concentrado Inyectable como Monoterapia para Cáncer de pulmón de células no pequeñas Previamente Tratado con Quimioterapia Basada en Platino*

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m ² n=176 %	Mejor Tratamiento de Soporte n=49 %	Vinorelbina/ Ifosfamida n=119 %
Neutropenia			
Ninguna	84	14	83
Grado 3/4	65	12	57
Leucopenia			
Ninguna	84	6	89
Grado 3/4	49	0	43
Trombocitopenia			
Ninguna	8	0	8
Grado 3/4	3	0	2
Anemia			
Ninguna	91	55	91
Grado 3/4	9	12	14
Neutropenia Febril **	6	NA†	1
Infección			
Ninguna	34	29	30
Grado 3/4	10	6	9
Mortalidad Relacionada con el Tratamiento	3	NA†	3
Reacciones de Hipersensibilidad			
Ninguna	6	0	1
Grado 3/4	3	0	0
Retención de Líquidos			
Ninguna	34	NR§	23
Grave	3		3
Neurosensorial			
Ninguna	23	14	29
Grado 3/4	2	6	5
Neuromotora			
Ninguna	16	8	10
Grado 3/4	5	6	3
Piel			
Ninguna	20	6	17
Grado 3/4	1	2	1
Gastrointestinal			
Nauseas			

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Marisa Iris Motura

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 26 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Tabla 7 – Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento Independientemente de la Relación con el Tratamiento en Pacientes que Reciben Docetaxel Concentrado Inyectable como Monoterapia para Cáncer de pulmón de células no pequeñas Previamente Tratado con Quimioterapia Basada en Platino*

	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m² n=176	Mejor Tratamiento de Soporte n=49	Vinorelbina/ Ifosfamida n=119
Reacción Adversa	%	%	%
Ninguna	34	31	31
Grado 3/4	5	4	8
Vómito			
Ninguna	22	27	22
Grado 3/4	3	2	6
Diarrea			
Ninguna	23	6	12
Grado 3/4	3	0	4
Alopecia	56	35	50
Astenia			
Ninguna	53	57	54
Grave***	18	39	23
Estomatitis			
Ninguna	26	6	8
Grado 3/4	2	0	1
Pulmonar			
Ninguna	41	49	45
Grado 3/4	21	29	19
Trastorno en las uñas			
Ninguna	11	0	2
Grave***	1	0	0
Mialgia			
Ninguna	6	0	3
Grave***	0	0	0
Artralgia			
Ninguna	3	2	2
Grave***	0	0	1
Alteración del Gusto			
Ninguna	6	0	0
Grave***	1	0	0

* FHs Basal Normal: Transaminasas $\leq 1,5$ veces del LSN o fosfatasa alcalina $\leq 2,5$ veces del LSN o elevaciones aisladas de transaminasas o fosfatasa alcalina hasta 5 veces del LSN

** Neutropenia Febril: ANC grado 4 con fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ con antibióticos intravenosos y/u hospitalización

*** Término COSTART y sistema de calificación.; † No Aplica; § No Realizado

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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



Terapia combinada con Docetaxel Concentrado Inyectable en NSCLC metastásico o no reseccable avanzado que no ha sido tratado previamente con quimioterapia

En la Tabla 8 se presenta la información de seguridad de dos brazos de ensayo controlado, randomizado abierto (TAX326) que enlistó pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas en estado IIIB ó IV no reseccable y que no habían recibido quimioterapia previa. Las reacciones adversas se describieron utilizando los Criterios de Toxicidad Común del INC a menos que se haya especificado lo contrario.

Tabla 8 – Reacciones Adversas Independientemente de la Relación con el Tratamiento en Pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado que no han sido tratados previamente con quimioterapia que reciben Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con Cisplatino

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m ² + Cisplatino 75 mg/m ² n=406 %	Vinorelbina 25 mg/m ² + Cisplatino 100 mg/m ² n=396 %
Neutropenia		
Ninguna	91	90
Grado 3/4	74	78
Neutropenia Febril	5	5
Trombocitopenia		
Ninguna	15	15
Grado 3/4	3	4
Anemia		
Ninguna	89	94
Grado 3/4	7	25
Infección		
Ninguna	35	37
Grado 3/4	8	8
Fiebre en ausencia de infección		
Ninguna	33	29
Grado 3/4	< 1	1
Reacción de hipersensibilidad *		
Ninguna	12	4
Grado 3/4	3	< 1
Retención de Líquidos**		
Ninguna	54	42
Todos los eventos graves o con riesgo de muerte	2	2
Derrame pleural		
Ninguna	23	22
Todos los eventos graves o con	2	2

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Marisa Iris Motura
 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 28 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
 Tel.: ++ 54 343 4979136
 Fax.: ++ 54 343 4979136



Tabla 8 – Reacciones Adversas Independientemente de la Relación con el Tratamiento en Pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado que no han sido tratados previamente con quimioterapia que reciben Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con Cisplatino

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m ² + Cisplatino 75 mg/m ² n=406 %	Vinorelbina 25 mg/m ² + Cisplatino 100 mg/m ² n=396 %
riesgo de muerte		
Edema periférico		
Ninguna	34	18
Todos los eventos graves o con riesgo de muerte	<1	<1
Aumento de peso		
Ninguna	15	9
Todos los eventos graves o con riesgo de muerte	<1	<1
Neurosensorial		
Ninguna	47	42
Grado 3/4	4	4
Neuromotora		
Ninguna	19	17
Grado 3/4	3	6
Piel		
Ninguna	16	14
Grado 3/4	<1	1
Nauseas		
Ninguna	72	76
Grado 3/4	10	17
Vómito		
Ninguna	55	61
Grado 3/4	8	16
Diarrea		
Ninguna	47	25
Grado 3/4	7	3
Anorexia**		
Ninguna	42	40
Todos los eventos graves o con riesgo de muerte	5	5
Estomatitis		
Ninguna	24	21
Grado 3/4	2	1

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 29 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Tabla 8 – Reacciones Adversas Independientemente de la Relación con el Tratamiento en Pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado que no han sido tratados previamente con quimioterapia que reciben Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con Cisplatino

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m ² + Cisplatino 75 mg/m ² n=406 %	Vinorelbina 25 mg/m ² + Cisplatino 100 mg/m ² n=396 %
Alopecia		
Ninguna	75	42
Grado 3	<1	0
Astenia**		
Ninguna	74	75
Todos los eventos graves o con riesgo de vida	12	14
Trastornos en las uñas**		
Ninguna	14	<1
Todos los eventos graves	<1	0
Mialgia**		
Ninguna	18	12
Todos los eventos graves	<1	<1

* Reemplaza el término "Alergia" del INC

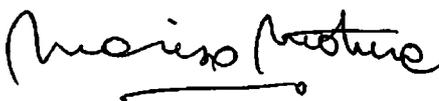
** Término COSTART y sistema de calificación

Se produjeron muertes dentro de los 30 días del último tratamiento del estudio en 31 pacientes (7,6%) en el brazo de docetaxel+cisplatino y en 37 pacientes (9,3%) en el brazo de vinorelbina+cisplatino. Dentro de los 30 días del último tratamiento del estudio se produjeron muertes atribuidas al fármaco del estudio en 9 pacientes (2,2%) en el brazo de docetaxel+cisplatino y en 8 pacientes (2,0%) en el brazo de vinorelbina+cisplatino.

La segunda comparación en el estudio, vinorelbina+cisplatino vs. Docetaxel Concentrado Inyectable+carboplatino (el cual no demostró una supervivencia superior asociada con Docetaxel Concentrado Inyectable) demostró una mayor incidencia de trombocitopenia, diarrea, retención de líquidos, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad cutánea, alopecia y cambios en las uñas en el brazo de Docetaxel Concentrado Inyectable+carboplatino, mientras que en el brazo de vinorelbina+cisplatino se observó mayor reincidencia de anemia, toxicidad neurosensorial, náuseas, vómito, anorexia y astenia.


 Bioq. María Elena Kouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 30 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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

**Cáncer de Próstata**

Terapia en combinación con Docetaxel Concentrado Inyectable en pacientes con cáncer de próstata

La siguiente información está basada en la experiencia de 332 pacientes quienes fueron tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m² cada 3 semanas en combinación con prednisona 5 mg por vía oral dos veces al día (ver Tabla 9).

Tabla 9 – Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento Clínicamente Importantes (Independientemente de la Relación) en Pacientes con Cáncer de Próstata quienes Reciben Docetaxel Concentrado Inyectable en Combinación con Prednisona (TAX327)

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m ² cada 3 semanas + prednisona 5 mg dos veces al día n=332 %		Mitoxantrone 12 mg/m ² cada 3 semanas + prednisona 5 mg dos veces al día n=335 %	
	Ninguna	Grado 3/4	Ninguna	Grado 3/4
Anemia	67	5	58	2
Neutropenia	41	32	48	22
Trombocitopenia	3	1	8	1
Neutropenia Febril	3	N/A	2	N/A
Infección	32	6	20	4
Epistaxis	6	0	2	0
Reacciones Alérgicas	8	1	1	0
Retención de líquidos*	24	1	5	0
Aumento de peso*	8	0	3	0
Edema Periférico*	18	0	2	0
Neuropatía sensorial	30	2	7	0
Neuropatía motora	7	2	3	1
Rash/Descamación	6	0	3	1
Alopecia	65	N/A	13	N/A
Cambios en las uñas	30	0	8	0
Nauseas	41	3	36	2
Diarrea	32	2	10	1
Estomatitis/Faringitis	20	1	8	0
Alteraciones del Gusto	18	0	7	0
Vómito	17	2	14	2
Anorexia	17	1	14	0
Tos	12	0	8	0
Disnea	15	3	9	1
Función cardiaca del ventrículo izquierdo	10	0	22	1
Fatiga	53	5	35	5

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Página 31 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136



Tabla 9 – Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento Clínicamente Importantes (Independientemente de la Relación) en Pacientes con Cáncer de Próstata quienes Reciben Docetaxel Concentrado Inyectable en Combinación con Prednisona (TAX327)

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m ² cada 3 semanas + prednisona 5 mg dos veces al día n=332 %		Mitoxantrone 12 mg/m ² cada 3 semanas + prednisona 5 mg dos veces al día n=335 %	
	Ninguna	Grado 3/4	Ninguna	Grado 3/4
Mialgia	15	0	13	1
Lagrimeo	10	1	2	0
Artralgia	8	1	5	1

* Relacionado al tratamiento

Cáncer Gástrico

Terapia en combinación con Docetaxel Concentrado Inyectable en adenocarcinoma gástrico

La información de la siguiente tabla está basada en la experiencia de 221 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado y sin historial de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada, quienes fueron tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m² en combinación con cisplatino y fluorouracilo (ver Tabla 10).

Tabla 10 – Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento Clínicamente Importantes Independientemente de la Relación con el Tratamiento en el estudio de Cáncer Gástrico

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m ² + cisplatino 75 mg/m ² + fluorouracilo 750 mg/m ² n=221		Cisplatino 100 mg/m ² + fluorouracilo 1000 mg/m ² n=224	
	Ninguna %	Grado 3/4 %	Ninguna %	Grado 3/4 %
Anemia	97	18	93	26
Neutropenia	96	82	83	57
Fiebre en ausencia de infección	36	2	23	1
Trombocitopenia	26	8	39	14
Infección	29	16	23	10
Neutropenia febril	16	N/A	5	N/A
Infección neutropénica	16	N/A	10	N/A
Reacciones Alérgicas	10	2	6	0
Retención de líquidos*	15	0	4	0
Edema*	13	0	3	0

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 32 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Tabla 10 – Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento Clínicamente Importantes Independientemente de la Relación con el Tratamiento en el estudio de Cáncer Gástrico

Reacción Adversa	Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m ² + cisplatino 75 mg/m ² + fluorouracilo 750 mg/m ² n=221		Cisplatino 100 mg/m ² + fluorouracilo 1000 mg/m ² n=224	
	Ninguna %	Grado 3/4 %	Ninguna %	Grado 3/4 %
Letargo	63	21	58	18
Neurosensorial	38	8	25	3
Neuromotora	9	3	8	3
Mareos	16	5	8	2
Alopecia	67	5	41	1
Rash/picazón	12	1	9	0
Alteración de las uñas	8	0	0	0
Descamación cutánea	2	0	0	0
Nauseas	73	16	76	19
Vómito	67	15	73	19
Anorexia	51	13	54	12
Estomatitis	59	21	61	27
Diarrea	78	20	50	8
Estreñimiento	25	2	34	3
Esofagitis/disfagia/odinofagia	16	2	14	5
Calambre/Dolor gastrointestinal	11	2	7	3
Disritmias cardíacas	5	2	2	1
Isquemia de miocardio	1	0	3	2
Lagrimo	8	0	2	0
Audición alterada	6	0	13	2

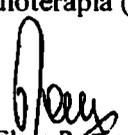
Las reacciones adversas clínicamente importantes emergentes del tratamiento se determinaron basándose en la frecuencia, severidad e impacto clínico de la reacción adversa.

* Relacionado al tratamiento.

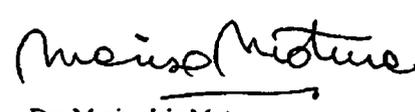
Cáncer de cabeza y cuello

Terapia en combinación con Docetaxel Concentrado Inyectable en Cáncer de cabeza y cuello

La Tabla 11 resume la información de seguridad obtenida de pacientes que recibieron quimioterapia inducida con 75 mg/m² de Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino y fluorouracilo seguido de radioterapia (TAX323; 174 pacientes) o quimioradioterapia (TAX324; 251 pacientes).


 Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017



Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 33 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Tabla 11 – Reacciones Adversas Clínicamente Importantes Emergentes del Tratamiento (Independientemente de la Relación) en Pacientes con CECC que Reciben Quimioterapia de inducción con Docetaxel Concentrado Inyectable en Combinación con cisplatino y fluorouracilo seguida de radioterapia (TAX323) o quimiorradioterapia (TAX324)

Reacción Adversa (por Sistema Corporal)	TAX323 (n=355)				TAX324 (n=494)			
	Brazo Docetaxel Concentrado Inyectable (n=174)		Brazo de comparación (n=181)		Brazo Docetaxel Concentrado Inyectable (n=251)		Brazo de comparación (n=243)	
	Ninguna %	Grado 3/4 %	Ninguna %	Grado 3/4 %	Ninguna %	Grado 3/4 %	Ninguna %	Grado 3/4 %
Neutropenia	93	76	87	53	95	84	84	56
Anemia	89	9	88	14	90	12	86	10
Trombocitopenia	24	5	47	18	28	4	31	11
Infección	27	9	26	8	23	6	28	5
Neutropenia febril*	5	N/A	2	N/A	12	N/A	7	N/A
Infección neutropénica	14	N/A	8	N/A	12	N/A	8	N/A
Dolor del cáncer	21	5	16	3	17	9	20	11
Letargo	41	3	38	3	61	5	56	10
Fiebre en ausencia de infección	32	1	37	0	30	4	28	3
Mialgia	10	1	7	0	7	0	7	2
Pérdida de peso	21	1	27	1	14	2	14	2
Alergia	6	0	3	0	2	0	0	0
Retención de líquidos**	20	0	14	1	13	1	7	2
Sólo edema	13	0	7	0	12	1	6	1
Sólo aumento de peso	6	0	6	0	0	0	1	0
Mareos	2	0	5	1	16	4	15	2
Neurosensorial	18	1	11	1	14	1	14	0
Audición alterada	6	0	10	3	13	1	19	3
Neuromotora	2	1	4	1	9	0	10	2
Alopecia	81	11	43	0	68	4	44	1
Rash/picazón	12	0	6	0	20	0	16	1
Piel seca	6	0	2	0	5	0	3	0
Descamación	4	1	6	0	2	0	5	0
Nauseas	47	1	51	7	77	14	80	14
Estomatitis	43	4	47	11	66	21	68	27
Vómito	26	1	39	5	56	8	63	10
Diarrea	33	3	24	4	48	7	40	3
Estreñimiento	17	1	16	1	27	1	38	1
Anorexia	16	1	25	3	40	12	34	12
Esofagitis/disfagia/odinofagia	13	1	18	3	25	13	26	10
Sentido del olfato/gusto	10	0	5	0	20	0	17	1

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 34 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Tabla 11 – Reacciones Adversas Clínicamente Importantes Emergentes del Tratamiento (Independientemente de la Relación) en Pacientes con CECC que Reciben Quimioterapia de inducción con Docetaxel Concentrado Inyectable en Combinación con cisplatino y fluorouracilo seguida de radioterapia (TAX323) o quimioradioterapia (TAX324)

Reacción Adversa (por Sistema Corporal)	TAX323 (n=355)				TAX324 (n=494)			
	Brazo Docetaxel Concentrado Inyectable (n=174)		Brazo de comparación (n=181)		Brazo Docetaxel Concentrado Inyectable (n=251)		Brazo de comparación (n=243)	
	Ninguna %	Grado 3/4 %	Ninguna %	Grado 3/4 %	Ninguna %	Grado 3/4 %	Ninguna %	Grado 3/4 %
alterados								
Calambre/dolor gastrointestinal	8	1	9	1	15	5	10	2
Ardor estomacal	6	0	6	0	13	2	13	1
Hemorragia gastrointestinal	4	2	0	0	5	1	2	1
Disritmia cardíaca	2	2	2	1	6	3	5	3
Venoso***	3	2	6	2	4	2	5	4
Isquemia de miocardio	2	2	1	0	2	1	1	1
Lagrimo	2	0	1	0	2	0	2	0
Conjuntivitis	1	0	1	0	1	0	0.4	0

Reacciones adversas clínicamente importantes emergentes del tratamiento basadas en la frecuencia, gravedad e impacto clínico.

* Neutropenia febril: fiebre grado ≥ 2 concomitante con neutropenia grado 4 que requieran antibióticos por vía intravenosa y/u hospitalización.

** Relacionada al tratamiento.

*** Incluye trombosis venosa profunda y superficial y embolia pulmonar

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado a partir de ensayos clínicos y/o vigilancia post-comercialización. Como estos se obtuvieron de una población de tamaño desconocido, los estimados de frecuencia precisos no pueden realizarse.

Corporales: dolor difuso, dolor en el pecho, fenómeno del recuerdo de la radiación.

Cardiovasculares: fibrilación auricular, trombosis venosa profunda, alteraciones del ECG, tromboflebitis, embolia pulmonar, síncope, taquicardia, infarto del miocardio.

Cutáneas: casos muy raros de lupus eritematoso cutáneo y casos raros de erupciones bullosas, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y modificaciones de tipo escleroderma generalmente precedidas por linfedema periférico. En algunos casos, podrían haber contribuido otros factores concomitantes en el desarrollo de estos efectos. Se ha notificado tanto el síndrome de mano-pie grave, así como casos de alopecia permanente.

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Marisa Motura
 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 35 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



Gastrointestinales: Se han notificado dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, úlcera duodenal, esofagitis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, colitis isquémica, colitis, obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis neutropénica y deshidratación como consecuencia de acontecimientos gastrointestinales.

Hematológicas: Episodios de sangrado. Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico. Se han notificado casos de Leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico asociados con Docetaxel Concentrado Inyectable cuando se utiliza en combinación con otros agentes de quimioterapia y/o radioterapia.

Hipersensibilidad: Muy rara vez se han notificado casos de shock anafiláctico. Muy raramente estos casos resultan en un desenlace fatal en pacientes que recibieron premedicación.

Hepáticas: Muy rara vez se han notificado casos de hepatitis, algunas veces mortales, principalmente en pacientes con alteraciones hepáticas previas.

Neurológicas: Se ha observado confusión, casos raros de convulsiones o de pérdida transitoria de conocimiento, algunas veces durante la perfusión del medicamento.

Oftalmológicas: conjuntivitis, lagrimeo o lagrimeo con o sin conjuntivitis. Se informó la obstrucción del conducto lagrimal, que trae como consecuencia un lagrimeo excesivo. En muy raras ocasiones se han notificado casos de trastornos visuales transitorios (destellos, luces deslumbrantes, escotoma) que aparecieron normalmente durante la perfusión del medicamento y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Fueron reversibles al interrumpir la perfusión. Se han notificado casos de edema macular cistoide (EMC) en pacientes tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable.

Auditivas: Rara vez se han notificado casos de ototoxicidad, trastornos auditivos y/o pérdida de audición, incluyendo casos asociados con otros medicamentos ototóxicos.

Respiratorias: se ha notificado disnea, edema pulmonar agudo, síndrome de distress respiratorio agudo/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial, fallo respiratorio y fibrosis pulmonar que podrían estar asociados con desenlace mortal. Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que habían recibido radioterapia de forma concomitante.

Renales: Se han notificado insuficiencia renal y fallo renal, la mayoría de estos casos estuvieron asociados con nefrotoxicidad concomitante a medicamentos.

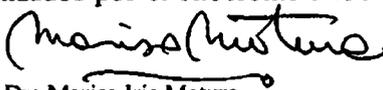
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Se ha notificado casos de hiponatremia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Docetaxel es un sustrato de CYP3A4. En estudios *in vitro* se ha demostrado que el metabolismo de docetaxel puede verse modificado por la administración concomitante de compuestos que pueden inducir, inhibir o ser metabolizados por el citocromo P450 3A4.


Bioq. María Elena Kouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
Página 36 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



Los estudios *in vivo* demostraron que la exposición de docetaxel aumentó 2.2 veces cuando se coadministró con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4. Los inhibidores de proteasa, especialmente el ritonavir, puede aumentar la exposición de docetaxel. Se debería evitar el uso concomitante de Docetaxel Concentrado Inyectable y de medicamentos que inhiben el CYP3A4 ya que pueden aumentar la exposición de docetaxel. En caso de no poder evitar la administración sistémica de un inhibidor potente de CYP3A4, se debería considerar que los pacientes que reciben Docetaxel Concentrado Inyectable deben ser estrechamente monitorizados por toxicidad y considerar una reducción de la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable.

USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS

Embarazo

Categoría en Embarazo D.

Basándose en su mecanismo de acción y en hallazgos en animales, Docetaxel Concentrado Inyectable puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Si se utiliza Docetaxel Concentrado Inyectable durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se le debe informar a la paciente el daño potencial para el feto. A las mujeres en edad fértil que estén en tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable se les debe advertir que deben evitar quedarse embarazadas.

Si se administra Docetaxel Concentrado Inyectable a una mujer embarazada, puede causarle daño al feto. Estudios tanto en ratas como en conejos en dosis $\geq 0,3$ y $0,03$ mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente $1/50$ y $1/300$ la dosis máxima recomendada en humanos en una base de mg/m²), administradas durante el periodo de organogénesis, han demostrado efectos embriotóxicos y fetotóxicos (caracterizados por mortalidad intrauterina, aumento de la resorción, reducción del peso fetal y retraso de la osificación fetal). Las dosis indicadas anteriormente también provocaron toxicidad materna.

Lactancia

Se desconoce si el docetaxel se excreta en la leche materna. Por lo tanto, debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y a las reacciones adversas potenciales del Docetaxel Concentrado Inyectable sobre los niños lactantes, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso Pediátrico

Se debe tener en cuenta el contenido del alcohol en el Docetaxel Concentrado Inyectable cuando se lo administra a los pacientes pediátricos.

No se ha establecido la eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en pacientes pediátricos como monoterapia o en combinación. El perfil de seguridad general del

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 37 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



Docetaxel Concentrado Inyectable en pacientes pediátricos que reciben monoterapia o TCF era coincidente con el perfil de seguridad conocido en los adultos.

Se ha estudiado Docetaxel Concentrado Inyectable en un total de 289 pacientes pediátricos: 239 en 2 ensayos con monoterapia y 50 en tratamiento combinado con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF).

Monoterapia de Docetaxel Concentrado Inyectable

Se evaluó la monoterapia de Docetaxel Concentrado Inyectable en un ensayo en fase 1 de determinación de la dosis en 61 pacientes pediátricos (edad promedio 12,5 años, rango 1-22 años) con una variedad de tumores sólidos refractarios. La dosis recomendada era 125 mg/m² como perfusión de una hora de cada 21 días. La toxicidad primaria limitante de la dosis fue neutropenia.

Se evaluó la dosis recomendada para la monoterapia de Docetaxel Concentrado Inyectable en un ensayo de brazo único en fase 2 en 178 pacientes pediátricos (edad promedio 12 años, rango 1-26 años) con una variedad de tumores sólidos refractarios/recurrentes. No se estableció la eficacia con la tasa de respuesta del tumor que abarca desde una respuesta completa (RC) (0,6%) en un paciente con sarcoma indiferenciado hasta cuatro respuestas parciales (2,2%) cada una observada en pacientes con Sarcoma de Ewing, neuroblastoma, osteosarcoma y carcinoma epidermoide.

Docetaxel Concentrado Inyectable en Combinación

Se estudió el Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF) vs. cisplatino y 5-fluorouracilo (CF) para el tratamiento de inducción de carcinoma nasofaríngeo (CNF) en pacientes pediátricos antes de la consolidación de la quimioterapia. Se aleatorizaron setenta y cinco pacientes (edad promedio 16 años, rango de 9 a 21 años) (2:1) para recibir Docetaxel Concentrado Inyectable (75 mg/m²) en combinación con cisplatino (75 mg/m²) y 5-fluorouracilo (750 mg/m²) (TCF) o cisplatino (80 mg/m²) y 5-fluorouracilo (1000 mg/m²/día) (CF). El criterio primario de valoración era el índice de RC seguido del tratamiento de inducción de CNF. Un paciente de cada 50 en el grupo de TCF (2%) tuvo una respuesta completa mientras que ninguno de los 25 pacientes del grupo CF tuvo respuestas completas.

Propiedades farmacocinéticas:

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos para docetaxel en 2 ensayos de tumor sólido pediátrico. Luego de la administración de docetaxel en dosis de 55 mg/m² a 235 mg/m² en perfusión intravenosa durante 1 hora cada 3 semanas en 25 pacientes de 1 a 20 años (promedio 11 años), el clearance de docetaxel fue de 17,3±10,9 L/h/m².

Se administró Docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (TCF), en niveles de dosis de 75 mg/m² mediante perfusión intravenosa de 1 hora el día 1 en 28

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Página 38 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



pacientes de edades entre 10 y 21 años (promedio 16 años, 17 pacientes eran mayores de 16). El clearance de docetaxel fue de $17,9 \pm 8,75$ L/h/m², correspondiente a un AUC de $4,20 \pm 2,57$ µg.h/mL.

En síntesis, el clearance ajustado al área de superficie corporal de docetaxel en monoterapia y combinado con TCF en niños fue comparable al de los adultos.

Uso Geriátrico

Generalmente, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia medicamentosa en pacientes de edad avanzada.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

En un estudio llevado a cabo en pacientes con NSCLC que no han recibido nunca quimioterapia previa con (TAX326), 148 pacientes (36%) en el grupo de Docetaxel Concentrado Inyectable+Cisplatino tenían 65 años de edad o más. Había 128 pacientes (32%) en el grupo de vinorelbina+cisplatino que tenían 65 años o más. En el grupo de Docetaxel Concentrado Inyectable+cisplatino, los pacientes menores de 65 años de edad tenían una mediana de supervivencia de 10,3 meses (IC 95%: 9,1 meses, 11,8 meses) y los pacientes de 65 años o mayores tenían una mediana de supervivencia de 12,1 meses (IC 95%: 9,3 meses, 14 meses). En los pacientes de 65 años de edad o mayores tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable+cisplatino se observó diarrea (55%), edema periférico (39%) y estomatitis (28%) con más frecuencia que en el grupo de vinorelbina+cisplatino (diarrea 24%, edema periférico 20%, estomatitis 20%). Los pacientes tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable+cisplatino de 65 años de edad o mayores eran más propensos a experimentar diarrea (55%), infecciones (42%), edema periférico (39%) y estomatitis (28%) en comparación con los pacientes menores de 65 años a los que se les administró el mismo tratamiento (43%, 31%, 31% and 21%, respectivamente).

Cuando se combinó Docetaxel Concentrado Inyectable con carboplatino para el tratamiento de pacientes que no han recibido nunca quimioterapia previa con carcinoma de pulmón de células no pequeñas, los de 65 años de edad o mayores (28%) experimentaron mayor frecuencia de infección en comparación con otros pacientes similares tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable+cisplatino y una mayor frecuencia de diarrea, infección y edema periférico que los pacientes de edad avanzada tratados con vinorelbina+cisplatino.

Cáncer de próstata

De los 333 pacientes tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable cada tres semanas más prednisona en el estudio de cáncer de próstata (TAX327), 209 pacientes tenían 65 años o más y 68 pacientes eran mayores de 75 años. En los pacientes tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable cada tres semanas, aparecieron las siguientes

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 39 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



reacciones adversas emergentes del tratamiento en índices del $\geq 10\%$ mayor en pacientes de 65 años de edad o mayores en comparación con los pacientes más jóvenes: anemia (71% vs. 59%), infección (37% vs. 24%), cambios en las uñas (34% vs. 23%), anorexia (21% vs. 10%), pérdida de peso (15% vs. 5%) respectivamente.

Cáncer de mama

En el ensayo adyuvante de cáncer de mama (TAX316), se administró Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida a 744 pacientes de los cuales 48 (6%) tenían 65 años de edad o más. La cantidad de pacientes de edad avanzada que recibió este régimen no fue suficiente para determinar si había diferencias en seguridad y eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

Cáncer Gástrico

Entre los 221 pacientes tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino y fluorouracilo en el estudio de cáncer gástrico, 54 tenían 65 años de edad o mayores y 2 pacientes eran mayores de 75 años. En este estudio, la cantidad de pacientes que tenían 65 años o más no fue suficiente para determinar si respondían de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en los pacientes de edad avanzada en comparación a los más jóvenes. La incidencia de las siguientes reacciones adversas (todos los grados, independientemente de la relación): letargo, estomatitis, diarrea, mareos, edema, neutropenia febril/infección neutropénica apareció en índices del $\geq 10\%$ más en pacientes que tenían 65 años de edad o más en comparación con los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada tratados con TCF deberían ser estrechamente monitoreados.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Entre los 174 y 251 pacientes que recibieron el tratamiento de inducción con Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino y fluorouracilo (TPF) para CECC en los estudios TAX323 and TAX324, 18 (10%) y 32 (13%) de los pacientes tenía 65 años de edad o más, respectivamente.

Estos estudios clínicos de Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con cisplatino y fluorouracilo en pacientes con CECC no incluyó la cantidad suficiente de pacientes de 65 años y más para determinar estos si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica notificada con este régimen de tratamiento no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Deterioro Hepático

Los pacientes con la bilirrubina $>LSN$ no deberían recibir Docetaxel Concentrado Inyectable. También, los pacientes con AST y/o ALT $>1,5$ x LSN concomitante con

Bioq. María Elena Rouge

Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 40 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



fosfatasa alcalina $>2,5$ x LSN no deberían recibir Docetaxel Inyectable LSP (Concentrado Inyectable).

Se debe tener en cuenta el contenido de alcohol en la inyección de Docetaxel Concentrado Inyectable cuando se administra a pacientes con deterioro hepático.

SOBREDOSIS

No existe antídoto conocido para la sobredosificación con Docetaxel Concentrado Inyectable. En caso de sobredosis, el paciente deberá ingresar en una unidad especializada en donde las funciones vitales serán monitorizadas muy estrictamente. Las complicaciones más precoces de la sobredosificación incluyen: depresión medular, neurotoxicidad periférica y mucositis. Los pacientes deben recibir una terapia con G-CSF tan pronto como sea posible desde que se conoce la sobredosificación. En caso de necesidad se tomarán las medidas sintomáticas que sean apropiadas.

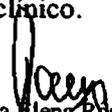
En dos informes de sobredosis, un paciente recibió 150 mg/m^2 y el otro recibió 200 mg/m^2 como perfusiones de una hora. Ambos pacientes experimentaron neutropenia grave, astenia leve, reacciones cutáneas y parestesia leve, y se recuperaron sin incidencias.

En los ratones, se observó letalidad después de las dosis únicas intravenosas que eran de $\geq 154 \text{ mg/kg}$ (alrededor de 4,5 veces de la dosis humana de 100 mg/m^2 en una base de mg/m^2); se observó en los ratones neurotoxicidad asociada con parálisis, los miembros posteriores no se extendían y degeneración de mielina en dosis de 48 mg/kg (alrededor de 1,5 veces de la dosis humana en base de 100 mg/m^2). En las ratas macho y hembra, se observó letalidad en dosis de 20 mg/kg (comparable con la dosis humana de 100 mg/m^2 en una base de mg/m^2) y se asoció con mitosis anormal y necrosis de múltiples órganos.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El docetaxel es un agente antineoplásico que actúa alterando la red microtubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis y de interfase celular. El docetaxel se une a la tubulina libre y estimula el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables mientras que a su vez inhibe su despolimerización. Esto conduce a la producción de conjuntos de microtúbulos sin función normal y a la estabilización de microtúbulos, lo cual resulta en la inhibición de la mitosis en las células. La unión de docetaxel a los microtúbulos no altera el número de protofilamentos en las uniones de microtúbulos, una característica que difiere de la mayoría de las toxinas antimitóticas actualmente en uso clínico.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017



Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 41 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



Farmacocinética Humana

Absorción: La farmacocinética del docetaxel ha sido evaluada en pacientes con cáncer, tras la administración de 20 mg/m² a 115 mg/m², en estudios de fase I. El área bajo la curva (AUC) era proporcional a la dosis siguiendo dosis de 70 mg/m² a 115 mg/m² con perfusiones que duraban de 1 a 2 horas. El perfil farmacocinético del docetaxel se basa en un modelo farmacocinético tricompartmental, con vidas medias para las fases α , β , y γ de 4 min, 36 min y 11,1 horas, respectivamente. El valor medio para el clearance corporal total fue de 21 L/h/m².

Distribución: El rápido descenso inicial representa la distribución hacia los compartimentos periféricos y la última fase (terminal) se debe, en parte, a la salida relativamente lenta del docetaxel desde el compartimento periférico. El valor medio de volumen de distribución en estado estacionario fue de 113 L. Estudios in vitro demostraron que el docetaxel se une a proteínas aproximadamente en un 94%, en su mayoría a α -1-glicoproteína ácida, albumina y lipoproteínas. En tres pacientes con cáncer, se encontró que la unión in vitro a proteínas plasmáticas era aproximadamente del 97%. La dexametasona no afecta la unión de docetaxel a proteínas.

Metabolismo: los estudios de interacción de la droga in vitro revelaron que el docetaxel se metaboliza mediante la isoenzima CYP3A4 y su metabolismo puede modificarse mediante la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizadas con el citocromo P450 3A4.

Eliminación: Un estudio con ¹⁴C-docetaxel se ha realizado en tres pacientes con cáncer. El docetaxel se eliminó tanto en orina como en heces, después de un metabolismo oxidativo del grupo éster *terc*-butilo pero la excreción fecal fue la principal ruta de eliminación. En siete días, la excreción urinaria y fecal fue de aproximadamente el 6% y el 75% de la radiactividad administrada, respectivamente. En torno al 80% de la radiactividad recuperada en las heces se excretó durante las primeras 48 horas en forma de metabolitos inactivos, uno principal y 3 secundarios, con cantidades muy bajas de medicamento inalterado (menos del 8%).

Efecto de la Edad: se llevó a cabo un análisis farmacocinético de la población tras el tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable de 535 pacientes que recibieron dosis de 100 mg/m². Los parámetros farmacocinéticos estimados por este análisis fueron muy similares a los estimados en los estudios en fase 1.

La farmacocinética del docetaxel no estuvo influenciada por la edad.

Efecto del Género: El análisis farmacocinético de la población antes descrito también indica que el género del paciente no influyó la farmacocinética del docetaxel.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada

ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 42 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Insuficiencia hepática: El análisis farmacocinético de la población antes descripto indica que en los pacientes cuyos datos bioquímicos indicaban una insuficiencia hepática de leve a moderada (AST y/o ALT \geq 1,5 veces el LSN, junto con fosfatasa alcalina \geq 2,5 veces el LSN), el clearance corporal total descendió hasta un 27% de media, resultando en un aumento del 38% de la exposición sistémica (AUC). Sin embargo, esta media incluye un amplio espectro y en el presente no hay medida que permitiera recomendación de ajuste de dosis en estos pacientes. Los pacientes con anomalías combinadas de transaminasa y fosfatasa alcalina no deberían tratarse con Docetaxel Concentrado Inyectable. No se evaluaron los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Efecto de la Raza: La mediana del clearance corporal total para los pacientes japoneses que recibieron dosis entre 10 mg/m² y 90 mg/m² fue similar a la de las poblaciones Europeas/Americanas que recibieron dosis de 100 mg/m², esto no sugirió ninguna diferencia significativa en la eliminación de docetaxel en las dos poblaciones.

Efecto del Ketoconazol: Se investigó el efecto de ketoconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A4) sobre la farmacocinética del docetaxel en 7 pacientes con cáncer. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea docetaxel (100 mg/m² por vía intravenosa) solo o docetaxel (10 mg/m² por vía intravenosa) en combinación con ketoconazol (200 mg por vía oral una vez al día durante 3 días) en un diseño cruzado con periodo de blanqueo de 3 semanas. Los resultados de este estudio indicaron que los valores medios dosis-normalizados para AUC de docetaxel se incrementaron 2,2 veces y su clearance se redujo en un 49% cuando se co-administró docetaxel con ketoconazol.

Efecto de Combinación de Terapias:

- **Dexametasona:** El tratamiento previo con dexametasona no modificó el clearance corporal total del Docetaxel.
- **Cisplatino:** El clearance de docetaxel en terapia combinada con cisplatino era similar a aquella previamente observada después de la monoterapia con docetaxel. El perfil farmacocinético de cisplatino en terapia combinada con docetaxel era similar a aquel observado con cisplatino solo.
- **Cisplatino y Fluorouracilo:** La administración combinada de docetaxel, cisplatino y fluorouracilo en 12 pacientes con tumores sólidos no tuvieron influencia alguna en la farmacocinética de cada medicamento individual.
- **Prednisona:** Un análisis farmacocinético de la población sobre los datos plasmáticos de 40 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono refractario indicó que el clearance sistémico de docetaxel en combinación con prednisona es similar a aquel observado después de administrar docetaxel solo.
- **Ciclofosfamida y Doxorubicina:** Se realizó un estudio en 30 pacientes con cáncer de mama avanzado para determinar el potencial para las interacciones farmacológicas entre docetaxel (75 mg/m²), doxorubicina (50 mg/m²), y ciclofosfamida (500 mg/m²) cuando se administran en combinación. Comparado con la

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Marisa Iris Motura
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 43 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



coadministración de solamente doxorrubicina y ciclofosfamida, la coadministración de docetaxel no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la doxorrubicina y la ciclofosfamida cuando los tres medicamentos se administraron en combinación. Además, en comparación con los datos históricos para la terapia de docetaxel, la doxorrubicina y la ciclofosfamida no tuvieron ningún efecto sobre el clearance plasmático de docetaxel cuando se administraron los tres medicamentos en combinación.

TOXICOLOGIA NO CLINICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis con docetaxel.

El docetaxel tuvo un efecto clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en las células CHO-K₁ y en la prueba de micronúcleos *in vivo* realizada en ratones administrando dosis de 0,39 a 1,56 mg/kg (alrededor de 1/60th a 1/15th de la dosis humana recomendada en una base de mg/m²). El docetaxel no fue mutagénico en la prueba de Ames o los ensayos de mutación genética de CHO/HGPRT.

Docetaxel no redujo la fertilidad en las ratas cuando se administró en múltiples dosis por vía intravenosa de hasta 0,3 mg/kg (alrededor de 1/50 de la dosis humana recomendada en una base de mg/m²), pero sí se notificó reducción de peso testicular. Esto tiene correlación con los hallazgos de un estudio de toxicidad de 10 ciclos (administrando dosis una vez cada 21 días durante 6 meses) en ratas y perros en los cuales se observó degeneración o atrofia testicular con dosis por vía intravenosa de 5 mg/kg para las ratas y de 0,375 mg/kg para los perros (alrededor de 1/3 y 1/15 de la dosis humana recomendada en una base de mg/m², respectivamente). Una mayor frecuencia de dosificación en las ratas produjo efectos similares que los niveles de dosis más bajos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer de Mama Metastásico o Localmente Avanzado

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad de Docetaxel Concentrado Inyectable en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la quimioterapia previa (regímenes que contengan agentes alquilantes o regímenes que contengan antraciclina).

Ensayos aleatorizados

En un ensayo aleatorizado, los pacientes con un historial de tratamiento previo con un régimen que contenga antraciclina fueron asignados a un tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable (100 mg/m² cada 3 semanas) o la combinación de mitomicina (12 mg/m² cada 6 semanas) y vinblastina (6 mg/m² cada 3 semanas). Doscientos tres pacientes fueron aleatorizados a Docetaxel Concentrado Inyectable y 189 al grupo de comparación. La mayoría de los pacientes habían recibido quimioterapia previa para enfermedades metastásicas; sólo 27 pacientes en el grupo de Docetaxel Concentrado

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 44 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



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

Inyectable y 33 pacientes en el grupo de comparación ingresaron al estudio después de una recaída después de la terapia adyuvante. Tres cuartas partes de los pacientes presentaron metástasis visceral medible. El criterio principal de valoración era el tiempo de progresión. La tabla a continuación resume los resultados de los estudios (Ver Tabla 12).

Tabla 12 – Eficacia del Docetaxel Concentrado Inyectable en el Tratamiento de Pacientes con Cáncer de Mama Previamente Tratados con Regímenes que Contienen Antraciclina.

Parámetro de Eficacia	Docetaxel (n=203)	Mitomicina/Vinblastina (n=189)	valor p
Mediana de supervivencia	11,4 meses	8,7 meses	p=0,01 Log Rank
Relación de Riesgo*, Mortalidad (Docetaxel: Control)	0,73		
IC 95% (Relación de Riesgo)	0,58–0,93		
Mediana del tiempo de progresión	4,3 meses	2,5 meses	p=0,01 Log Rank
Relación de Riesgo*, Mortalidad (Docetaxel: Control)	0,75		
IC 95% (Relación de Riesgo)	0,61–0,94		
Tasa de Respuesta Global	28,1%	9,5%	p<0,0001 Chi-Cuadrado
Tasa de Respuesta Completa	3,4%	1,6%	

* Para la relación de riesgo, un valor menor que 1,00 favorece el docetaxel.

En un segundo estudio aleatorizado, los pacientes previamente tratados con un régimen conteniendo agentes alquilantes se asignaron a un tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable (100 mg/m²) o doxorubicina (75 mg/m²) cada 3 semanas. Se aleatorizaron ciento sesenta y un pacientes para Docetaxel Concentrado Inyectable y 165 pacientes para doxorubicina. Aproximadamente, una mitad de los pacientes había recibido quimioterapia previa para enfermedad metastásica, y una mitad ingresó al estudio después de una recaída después de la terapia adyuvante. Tres cuartas partes de los pacientes presentaron metástasis visceral medible. El criterio principal de valoración era el tiempo de progresión. A continuación se resumen los resultados de los estudios (Ver Tabla 13).

Tabla 13 – Eficacia del Docetaxel Concentrado Inyectable en el Tratamiento de Pacientes con Cáncer de Mama Previamente Tratados con un Régimen que Contiene Alquilantes.

Parámetro de Eficacia	Docetaxel (n=161)	Doxorubicina (n=165)	valor p
Mediana de supervivencia	14,7 meses	14,3 meses	p=0,39 Log Rank.
Relación de Riesgo*, Mortalidad (Docetaxel: Control)	0,89		

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.
 Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.
 Página 45 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Tabla 13 – Eficacia del Docetaxel Concentrado Inyectable en el Tratamiento de Pacientes con Cáncer de Mama Previamente Tratados con un Régimen que Contiene Alquilantes.

Parámetro de Eficacia	Docetaxel (n=161)	Doxorrubicina (n=165)	valor p
IC 95% (Relación de Riesgo)	0,68-1,16		
Mediana del tiempo de progresión	6,5 meses	5,3 meses	
Relación de Riesgo*, Mortalidad (Docetaxel: Control)	0,93		p=0,45 Log Rank.
IC 95% (Relación de Riesgo)	0,71-1,16		
Tasa de Respuesta Global	45,3%	29,7%	p=0,004
Tasa de Respuesta Completa	6,8%	4,2%	Chi-Cuadrado

* Para la relación de riesgo, un valor menor que 1,00 favorece el docetaxel.

En otro ensayo multicéntrico randomizado abierto (TAX313), en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado quienes progresaron o tuvieron recaídas luego de un régimen de quimioterapia previa, se aleatorizaron 527 pacientes para recibir Docetaxel Concentrado Inyectable en monoterapia 60 mg/m² (n=151), 75 mg/m² (n=188) o 100 mg/m² (n=188). En este ensayo, 94% de los pacientes presentaron enfermedad metastásica y 79% habían recibido terapia antraciclina previa. La tasa de respuesta era el criterio principal de valoración. Las tasas de respuesta aumentaron con la dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable: 19,9% para el grupo de 60 mg/m² comparado con el 22,3% para el grupo de 75 mg/m² y 29,8% para el grupo de 100 mg/m²; la comparación por pares entre los grupos de 60 mg/m² y 100 mg/m² fue estadísticamente significativa (p=0,037).

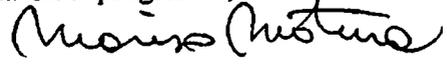
Estudios de un solo brazo

Se estudió el Docetaxel Concentrado Inyectable en seis estudios de un solo brazo en dosis de 100 mg/m², incluyendo un total de 309 pacientes con cáncer de mama metastásico en los cuales la quimioterapia previa había fallado. Entre estos, 190 pacientes padecían cáncer de mama resistente a la antraciclina, lo que se definió como una progresión durante un régimen de quimioterapia que contenía antraciclina para enfermedad metastásica, o recaída durante un régimen adyuvante que contenía antraciclina. En los pacientes resistentes a la antraciclina, la tasa de respuesta global fue del 37,9% (72/190; I.C. 95%: 31,0-44,8) y la tasa de respuesta era del 2,1%.

También, se estudió Docetaxel Concentrado Inyectable en tres estudios japoneses de un solo brazo en dosis de 60 mg/m², en 174 pacientes quienes habían recibido quimioterapia previa para cáncer de mama metastásico o localmente avanzado. Entre 26 pacientes cuya mejor respuesta a una antraciclina había sido progresión, la tasa de


 Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 46 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



respuesta fue del 34,6% (I.C. 95%: 17,2-55,7), similar a la tasa de respuesta en estudios de un solo brazo de 100 mg/m².

Tratamiento Adyuvante para el Cáncer De Mama

Un estudio multicéntrico randomizado abierto (TAX316) evaluó la eficacia y seguridad de Docetaxel Concentrado Inyectable para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares y ninguna evidencia de enfermedad metastásica distante. Después de la estratificación según el número de ganglios linfáticos positivos (1-3, 46+), se randomizaron 1491 pacientes para recibir ya sea Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m² administrados 1 hora después de 50 mg/m² de doxorrubicina y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo TAC), ó 50 mg/m² de doxorrubicina seguidos de 500 mg/m² de fluorouracilo y 500 mg/m² de ciclofosfamida (grupo FAC). Ambos regímenes se administraron una vez cada 3 semanas durante 6 ciclos. Docetaxel Concentrado Inyectable fue administrado en perfusión de 1 hora, mientras que el resto de los medicamentos se dieron en forma de bolo intravenoso en el día 1. En ambos grupos, después del último ciclo de quimioterapia, los pacientes con receptores de estrógenos positivos y/o de progesterona recibieron 20 mg diarios de tamoxifeno hasta un periodo de 5 años. La terapia de radiación adyuvante se prescribió según las directrices en vigor en las instituciones participantes y se administró al 69% de los pacientes que recibieron TAC y al 72% de los pacientes que recibieron FAC.

Los resultados de un segundo análisis intermedio (mediana de seguimiento 55 meses) son los siguientes: En el estudio TAX316, el régimen combinado que contiene docetaxel demostró una supervivencia libre de enfermedad (SLE) significativamente mayor en el grupo TAC, comparado con el grupo FAC (índice de riesgo=0,74; IC 95% bilateral=0,60-0,92, Log Rank Estratificado p=0,0047). El criterio primario de valoración, supervivencia libre de enfermedad, incluyó recurrencias locales y distantes, cáncer de mama contralateral y muertes sin causa. La reducción global en riesgo de recaída era del 25,7% para los pacientes tratados con TAC (Ver Figura 1).

Al momento de este análisis intermedio, basado en 219 muertes, la supervivencia global fue mayor en el grupo TAC que en el FAC (índice de riesgo=0,69, IC 95% bilateral =0,53-0,90). (Ver Figura 2). Habrá más análisis a medida en que la información de supervivencia madure.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 47 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

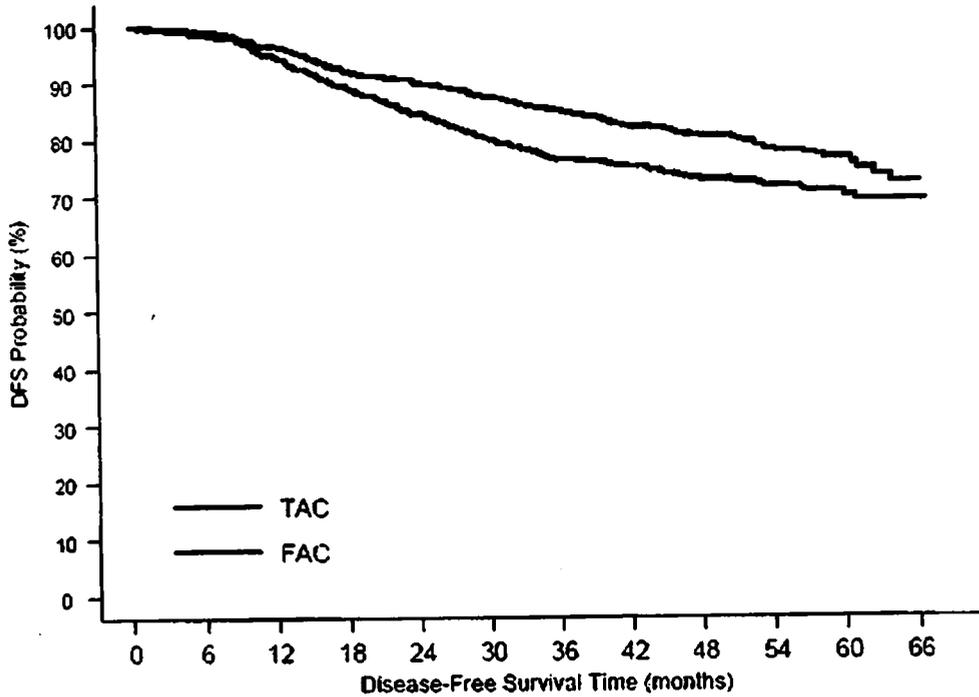


ERIOCHEM

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

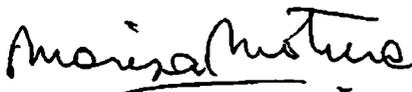


Figura 1 - TAX316 Curva K-M de supervivencia libre de enfermedad




Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 48 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

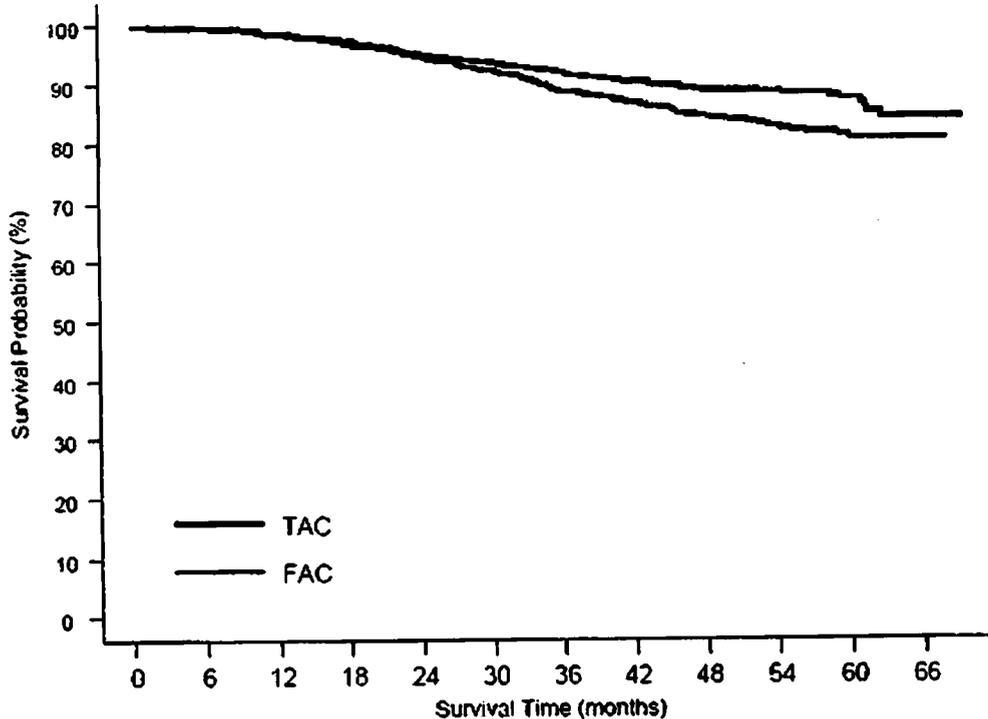


ERIOCHEM

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



Figura 2 - TAX316 Curva K-M de Supervivencia Global



La tabla a continuación describe los resultados de los análisis de subgrupos para SLE y SG (Ver Tabla 14).

Tabla 14 - Análisis de Subconjuntos-Estudio Adyuvante de Cáncer de Mama

Subconjunto de pacientes	Cantidad de pacientes	Supervivencia libre de enfermedad		Supervivencia Global	
		Índice de riesgo*	IC 95%	Índice de riesgo*	IC 95%
No. de ganglios positivos					
Global	744	0,74	(0,60-0,92)	0,69	(0,53-0,90)
1-3	467	0,64	(0,47-0,87)	0,45	(0,29- 0,70)
4+	277	0,84	(0,63-1,12)	0,93	(0,66-1,32)
Estado del receptor					
Positivo	566	0,76	(0,59-0,98)	0,69	(0,48-0,99)
Negativo	178	0,68	(0,48-0,97)	0,66	(0,44-0,98)

* Un índice de riesgo menor que 1 indica que el grupo TAC está asociado con una supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global mayor en comparación con el grupo FAC.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Marisa Iris Motura
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 49 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

Se ha evaluado la eficacia y la seguridad del Docetaxel Concentrado Inyectable en pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado, no reseccable cuya enfermedad fracasó una quimioterapia previa basada en platino o en pacientes que nunca han recibido quimioterapia.

Monoterapia con Docetaxel Concentrado Inyectable para NSCLC Previamente Tratado con Quimioterapia basada en Platino

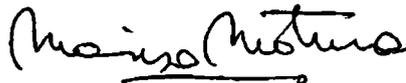
Dos ensayos controlados, aleatorizados establecieron que una dosis de 75 mg/m² de Docetaxel Concentrado Inyectable era tolerable y produjo un resultado favorable in pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino. Sin embargo, Docetaxel Concentrado Inyectable en dosis de 100 mg/m² estuvo asociado con toxicidad hematológica inaceptable, infecciones y mortalidad relacionada con el tratamiento, por lo tanto no se debe emplear esta dosis.

En un ensayo (TAX317), se aleatorizaron pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado, con un historial de quimioterapia previa basada en platino, sin historial de exposición a taxano, y un estado funcional de ECOG ≤ 2 para recibir Docetaxel Concentrado Inyectable o un mejor tratamiento paliativo. El criterio principal de valoración era la supervivencia. Inicialmente, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 100 mg/m² de Docetaxel Concentrado Inyectable o para el mejor cuidado paliativo, pero las muertes tóxicas tempranas llevaron a la reducción de la dosis a 75 mg/m² de Docetaxel Concentrado Inyectable. En este estudio modificado se aleatorizaron 104 pacientes en total para recibir 75 mg/m² de Docetaxel Concentrado Inyectable o mejor cuidado paliativo.

En un segundo ensayo aleatorizado (TAX320), se aleatorizaron 373 pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado, un historial de quimioterapia previa basada en platino y un estado funcional de ECOG ≤ 2 para Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m², Docetaxel Concentrado Inyectable 100 mg/m² y un tratamiento en el cual el investigador eligió 30 mg/m² de vinorelbina los días 1, 8 y 15 repetido cada 3 semanas o 2 mg/m² de ifosfamida los días 1-3 repetido cada 3 semanas. El cuarenta por ciento de los pacientes en este estudio tuvieron un historial de exposición previa a paclitaxel. El criterio primario de valoración era la supervivencia en ambos ensayos. Los datos de eficacia para el grupo del Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m² y los grupos de comparación están resumidos en la Tabla 15 y en las Figuras 3 y 4 demostrando las curvas de supervivencia de los dos estudios.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017



Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 50 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

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



Tabla 15 – Eficacia del Docetaxel Concentrado Inyectable en el Tratamiento de Pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas Previamente Tratados con un Régimen de Quimioterapia basada en Platino (Análisis por Intención de Tratar)

	TAX317		TAX320	
	Docetaxel 75 mg/m ² n=55	Mejor cuidado paliativo n=49	Docetaxel 75 mg/m ² n=125	Control (V/I*) n=123
Supervivencia global Prueba Log-rank	p=0,01		p=0,13	
Índice de Riesgo ^{††} , Mortalidad (Docetaxel: Control) IC 95% (Índice de Riesgo)	0,56 (0,35, 0,88)		0,82 (0,63, 1,06)	
Mediana de supervivencia IC 95%	7,5 meses** (5,5, 12,8)	4,6 meses (3,7, 6,1)	5,7 meses (5,1, 7,1)	5,6 meses (4,4, 7,9)
% de supervivencia por 1 año IC 95%	37%** [†] (24, 50)	12% (2, 23)	30%** [†] (22, 39)	20% (13, 27)
Tiempo de progresión IC 95%	12,3 semanas** (9,0, 18,3)	7,0 semanas (6,0, 9,3)	8,3 semanas (7,0, 11,7)	7,6 semanas (6,7, 10,1)
Tasa de respuesta IC 95%	5,5% (1,1, 15,1)	No Aplica	5,7% (2,3, 11,3)	0,8% (0,0, 4,5)

* Vinorelbina/Ifosfamida

** p≤0,05

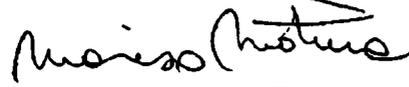
† sin corregir por múltiples comparaciones

†† un valor menor que 1,00 favorece a docetaxel

Sólo uno de los dos ensayos (TAX317) demostró un claro efecto de supervivencia, el criterio primario de valoración; este ensayo también demostró un aumento de la tasa de supervivencia a un año. En el segundo estudio (TAX320) la tasa de supervivencia a un año favoreció a Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m².


 Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 51 de 66

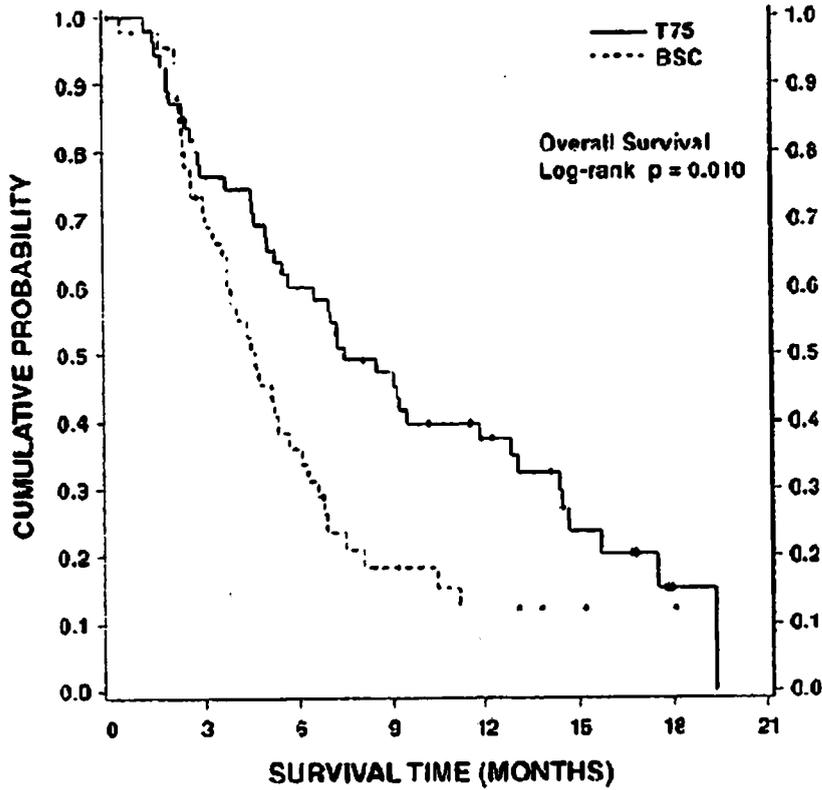
IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



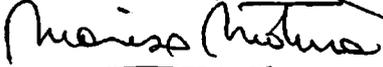
ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Figura 3 - TAX317 Curvas K-M de Supervivencia - Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m² vs. Mejor Cuidado Paliativo




Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.
Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
Página 52 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

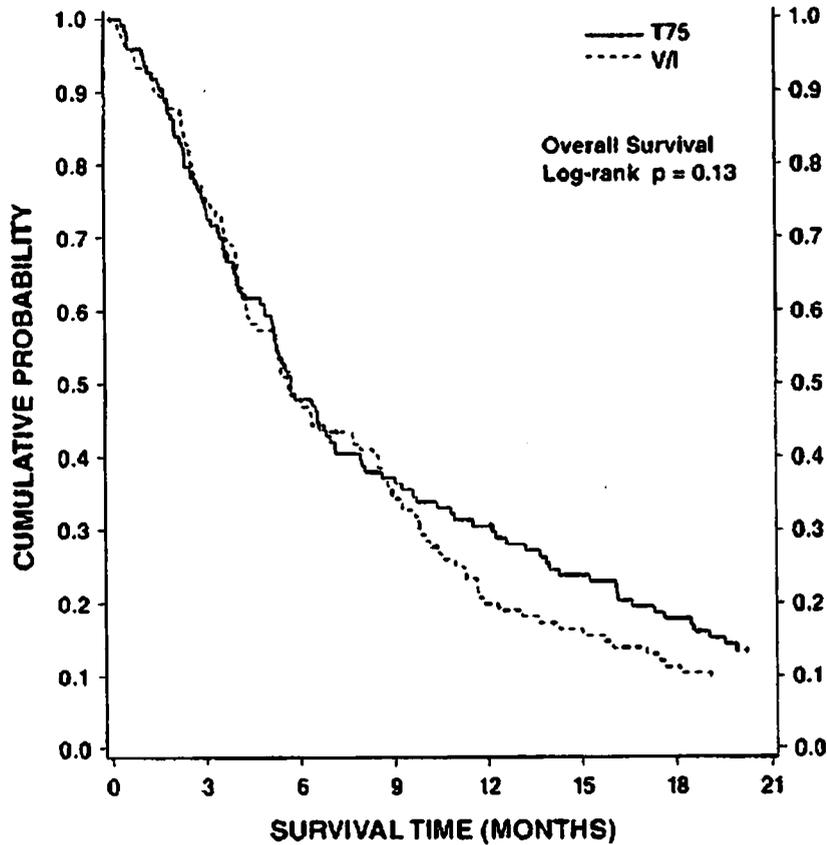


ERIOCHEM

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



Figura 4 - TAX320 Curvas K-M de Supervivencia - Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m² vs. Control de Vinorelbina o Ifosfamida



Los pacientes tratados con a una dosis de 75 mg/m² de Docetaxel Concentrado Inyectable no experimentaron deterioro en el estado funcional y el peso corporal en relación a los grupos de comparación utilizados en estos ensayos.

Terapia Combinada con Docetaxel Concentrado Inyectable para NSCLC que no había recibido nunca quimioterapia

En un ensayo controlado, aleatorizado (TAX326), se randomizaron 1218 pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas en estado IIIB ó IV no resecable, para recibir uno de tres tratamientos: en un grupo que recibió una perfusión de 1 hora con 75 mg/m² de Docetaxel Concentrado Inyectable, seguido inmediatamente de 75 mg/m² de cisplatino durante 30- 60 minutos, cada 3 semanas; 25 mg/m² de vinorelbina administrada durante 6-10 minutos en los días 1, 8, 15, 22, seguido de 100 mg/m² de

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Marisa Motura
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 53 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



cisplatino administrado en el día 1 de los ciclos repetido cada 4 semanas ó una combinación de Docetaxel Concentrado Inyectable con carboplatino.

El criterio primario de valoración de eficacia era supervivencia global. El tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable+cisplatino no resultó en una supervivencia superior estadísticamente significativa en comparación con vinorelbina+cisplatino (ver tabla a continuación). El intervalo de confianza de 95% del índice de riesgo (ajustado para análisis intermedios y múltiples comparaciones) muestra que el agregado de Docetaxel Concentrado Inyectable al cisplatino da un resultado que va desde un 6% inferior a un 26% de supervivencia superior comparando el agregado de vinorelbina al cisplatino. Los resultados de otro análisis estadístico demostró que se mantuvo al menos (el límite inferior del intervalo de confianza del 95%) el 62% del efecto de supervivencia conocido de vinorelbina cuando se agrega al cisplatino (alrededor de un aumento de 2 meses en una mediana de supervivencia; Wozniak et al. JCO, 1998). En la Tabla 16 se resumen los datos de eficacia para el grupo de Docetaxel Concentrado Inyectable+cisplatino y del grupo de comparación.

Tabla 16 – Análisis de Supervivencia de Docetaxel Concentrado Inyectable en Terapia Combinada para NSCLC que no Habían Recibido Nunca Quimioterapia

Comparación	Docetaxel Concentrado Inyectable +Cisplatino n=408	Vinorelbina+Cisplatino n=405
Estimador de Kaplan-Meier de mediana de Supervivencia	10,9 meses	10,0 meses
valor de p ^a	0,122	
Índice de Riesgo Estimado ^b	0,88	
IC de 95% ajustado ^c	(0,74, 1,06)	

- a A partir de la prueba de superioridad (log rank estratificado) comparando Docetaxel Concentrado Inyectable+cisplatino con vinorelbina+cisplatino.
- b Índice de riesgo de Docetaxel Concentrado Inyectable+cisplatino vs. vinorelbina+cisplatino. Un índice de riesgo menor que 1 indica que Docetaxel Concentrado Inyectable+cisplatino está asociado con una supervivencia mayor.
- c Ajustado para análisis intermedios y múltiples comparaciones.

La segunda comparación en el mismo estudio de tres grupos, vinorelbina+cisplatino vs. Docetaxel Concentrado Inyectable+carboplatino, no demostró supervivencia superior asociado con el grupo de Docetaxel Concentrado Inyectable (el estimado de Kaplan-Meier de mediana de supervivencia era de 9,1 meses para el grupo de Docetaxel Concentrado Inyectable+carboplatino comparado con el de 10,0 meses en el grupo de vinorelbina+cisplatino) y el grupo de Docetaxel Concentrado Inyectable+carboplatino no demostró la preservación de al menos 50% del efecto de supervivencia de vinorelbina agregada a cisplatino. Los criterios secundarios de valoración evaluados en el ensayo incluyeron la respuesta objetiva y el tiempo de progresión. Con respecto a la

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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



respuesta objetiva y el tiempo de progresión, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre Docetaxel Concentrado Inyectable+cisplatino y vinorelbina+cisplatino.

Tabla 17 – Análisis de TTP y Respuesta de Docetaxel Concentrado Inyectable en Terapia Combinada para NSCLC que no han recibido nunca quimioterapia

Criterio de valoración	Docetaxel Concentrado Inyectable+Cisplatino	Vinorelbina+Cisplatino	valor p
Índices de Respuesta Objetiva (IC 95%) ^a	31,6% (26,5%, 36,8%)	24,4% (19,8%, 29,2%)	No Significativo
mediana de tiempo hasta la progresión ^b (IC 95%) ^a	21,4 semanas (19,3, 24,6)	22,1 semanas (18,1, 25,6)	No Significativo

a Ajustado para múltiples comparaciones.

b Estimador Kaplan-Meier.

Cáncer de Próstata Hormono refractario

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en combinación con prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastático andrógeno-independiente (hormono refractario) en un ensayo multicéntrico randomizado de control activo. Se asignaron aleatoriamente un total de 1006 pacientes con Estado de desempeño de Karnofsky (KPS) \geq 60 a los siguientes grupos de tratamiento:

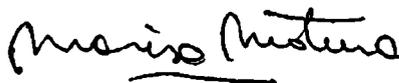
- Docetaxel Concentrado Inyectable 75 mg/m² cada 3 semanas durante 10 ciclos.
- Docetaxel Concentrado Inyectable 30 mg/m² administrado semanalmente durante las primeras 5 semanas de un ciclo de 6 semanas, durante 5 ciclos.
- Mitoxantrona 12 mg/m² cada 3 semanas durante 10 ciclos.

Los 3 regímenes se administraron en combinación con 5 mg de prednisona dos veces al día, continuamente.

El grupo que recibió Docetaxel Concentrado Inyectable cada tres semanas demostró una supervivencia global significativamente mayor comparada con aquellos tratados con mitoxantrona. El incremento en supervivencia visto en el grupo semanal de Docetaxel Concentrado Inyectable no fue estadísticamente significativo comparado con el grupo control de mitoxantrona. Los resultados de eficacia para los grupos tratados con Docetaxel Concentrado Inyectable cada 3 semanas frente a los grupos control se resumen en la Tabla 18 y Figura 5.


 Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.
 Página 55 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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

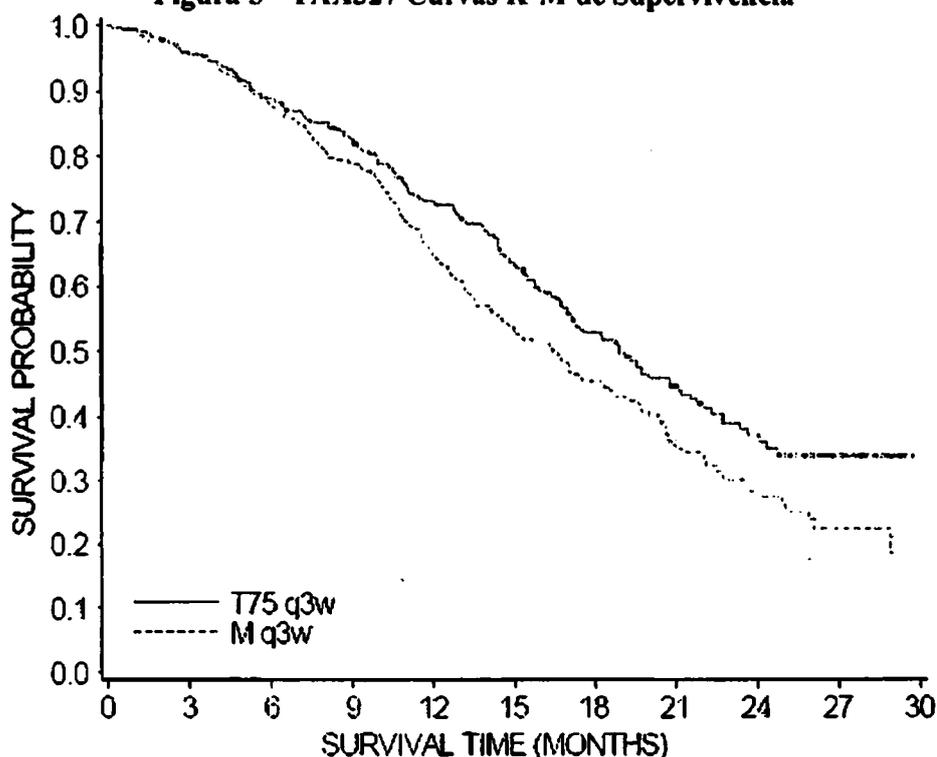


Tabla 18 – Eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento de Pacientes con Cáncer de Próstata Metastásico Andrógeno-Independiente (Hormono refractario) (Análisis por Intención de Tratar)

	Docetaxel Concentrado Inyectable + Prednisona cada 3 semanas	Mitoxantrona+ Prednisona cada 3 semanas
Cantidad de pacientes	335	337
Mediana de supervivencia (meses)	18,9	16,5
IC 95%	(17,0–21,2)	(14,4–18,6)
Índice de riesgo	0,761	--
IC 95%	(0,619–0,936)	--
Valor p*	0,0094	--

* Prueba del log rank estratificado. Umbral para relevancia estadística = 0,0175 por los 3 grupos.

Figura 5 - TAX327 Curvas K-M de Supervivencia



Bioq. María Elena Kouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
Página 56 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

**Adenocarcinoma gástrico**

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, para evaluar la seguridad y eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada. Se trataron un total de 445 pacientes con un KPS > 70 con Docetaxel Concentrado Inyectable (T) (75 mg/m² en el día 1) en combinación con cisplatino (C) (75 mg/m² en el día 1) y fluorouracilo (F) (750 mg/m² por día durante 5 días), o bien cisplatino (100 mg/m² en el día 1) y fluorouracilo (1000 mg/m² por día durante 5 días). La duración del ciclo de tratamiento fue de 3 semanas para el brazo TCF y 4 semanas para el brazo CF. Las características demográficas fueron parejas entre los brazos del tratamiento. La mediana de edad era 55 años, el 71% eran hombres, el 71% era caucásico, el 24% tenía 65 años de edad o más, 19% tuvieron cirugía curativa previa y 12% recibió cuidados paliativos. La mediana del número de ciclos administrados por paciente fue de 6 (con un intervalo de 1-16) para el brazo TCF frente a 4 (con un intervalo de 1-12) para el brazo CF. La variable principal fue el tiempo hasta la progresión (TTP) y se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o hasta la muerte por cualquier causa dentro de las 12 semanas de la última valoración del tumor evaluable o dentro de las 12 semanas desde la primera infusión del medicamento en estudio para pacientes que no presenten valoración del tumor evaluable después de la aleatorización. El índice de riesgo (IR) para el TTP fue de 1,47 (CF/TCF, IC 95%: 1,19-1,83) con un TTP significativamente mayor (p=0,0004) en el brazo de TCF. Aproximadamente el 75% de los pacientes habían muerto al momento del análisis. La supervivencia global fue significativamente mayor (p=0,0201) en el brazo de TCF con un IR del 1,29 (IC 95%: 1,04-1,61). Los resultados de eficacia se presentan a continuación en la Tabla 19 y en las Figuras 6 y 7.

Tabla 19 – Eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

Variable	TCF n=221	CF n=224
Mediana de TTP (meses) (IC 95%)	5,6 (4,86-5,91)	3,7 (3,45-4,47)
Índice de riesgo† (IC95%)	0,68 (0,55-0,84)	
*valor p	0,0004	
Mediana de Supervivencia (meses) (IC 95%)	9,2 (8,38-10,58)	8,6 (7,16-9,46)
Índice de riesgo† (IC95%)	0,77 (0,62-0,96)	
*valor p	0,0201	

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 57 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Tabla 19 – Eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico

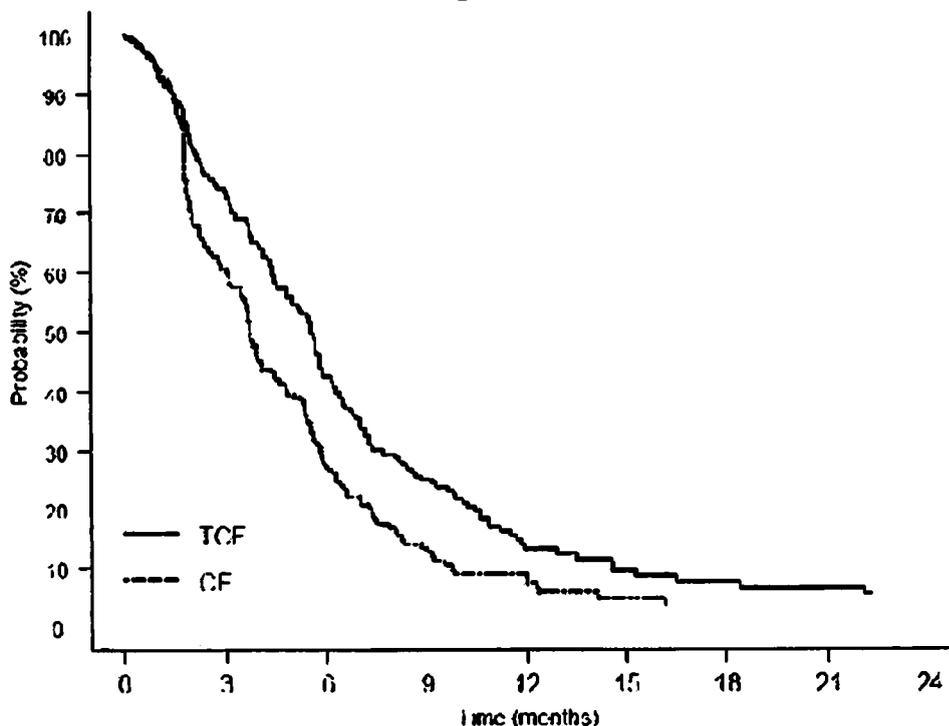
Variable	TCF n=221	CF n=224
Tasa de Respuesta Global (RC+RP) (%)	36,7	25,4
valor p	0,0106	

* Prueba de log rank estratificado

† Para el índice de riesgo (TCF/CF), los valores menores que 1,00 favorecen al grupo de Docetaxel Concentrado Inyectable.

Los análisis de subgrupos coincidían con los resultados globales cruzando edad, género y raza.

Figura 6 – Estudio de Cáncer Gástrico (TAX325) Curva K-M de Tiempo hasta la Progresión




Bióq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017



Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 58 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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

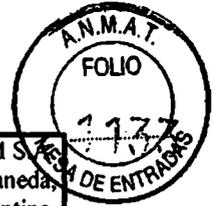
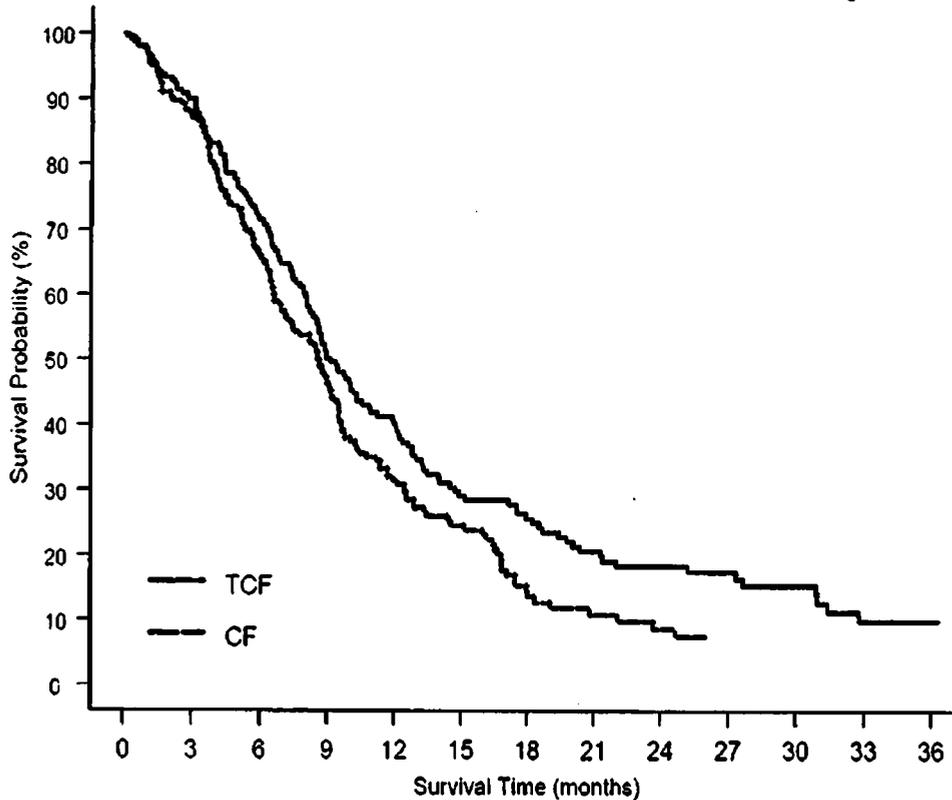


Figura 7 - Estudio de Cáncer Gástrico (TAX325) Curva K-M de Supervivencia



Cáncer de Cabeza y Cuello

Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)

La seguridad y eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC), fue evaluado en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX323). En este ensayo, se aleatorizaron 358 pacientes con CECC no operable y localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, a uno de los dos brazos del tratamiento. Los pacientes del brazo con Docetaxel Concentrado Inyectable recibieron 75 mg/m² de Docetaxel Concentrado Inyectable (T) seguido de 75 mg/m² de cisplatino (P) el día 1, seguido de 750 mg/m² de fluorouracilo (F) por día, administrado en perfusión continua durante 5 días. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 4 ciclos. Los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron radioterapia (RT), de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (TPF/RT). Los pacientes del brazo comparador recibieron 100 mg/m² de cisplatino (P) el día 1, seguido de 1000 mg/m²/día de fluorouracilo (F), como una perfusión continua durante 5 días. Este tratamiento se

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Marisa Iris Motura
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

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



repitió en 4 ciclos cada 3 semanas. Los pacientes cuya enfermedad no había progresado, recibieron RT, de acuerdo con las recomendaciones de cada institución (PF/RT). Al final de la quimioterapia, con un intervalo mínimo de 4 semanas y un intervalo máximo de 7 semanas, los pacientes cuya enfermedad no había progresado recibieron radioterapia (RT) de acuerdo con las recomendaciones de cada institución. La terapia locorregional se administró bien con un régimen fraccionado convencional (1,8 Gy-2,0 Gy una vez al día, 5 días por semana, para alcanzar una dosis total de 66 a 70 77 Gy), o bien con regímenes hiperfraccionados/acelerados de radioterapia (dos veces al día, con un intervalo mínimo de 6 horas entre fracciones, 5 días a la semana, por una dosis total de 70 a 74 Gy, respectivamente). Se permitió la resección quirúrgica después de la quimioterapia, antes o después de la radioterapia.

La variable principal del estudio, la supervivencia libre de progresión (SLP), fue significativamente mayor en el brazo TPF frente al brazo PF, $p = 0,0077$ (mediana de PFS: 11,4 frente a 8,3 meses, respectivamente), con una mediana del tiempo de seguimiento global de 33,7 meses. La mediana de la supervivencia global con una mediana de seguimiento de 51,2 meses fue también significativamente mayor a favor del brazo TPF frente al brazo PF (mediana de SG: 18,6 frente a 14,2 meses, respectivamente). Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 20 y las Figuras 8 y 9.

Tabla 20 - Eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento inducido de pacientes con CECC localmente avanzado inoperable (Análisis por Intención de Tratar)

VARIABLE	Docetaxel Concentrado Inyectable + Cisplatino+ Fluorouracilo n=177	Cisplatino+ Fluorouracilo n=181
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses) (IC95%)	11,4 (10,1-14,0)	8,3 (7,4-9,1)
Índice de riesgo ajustado (IC95%) *valor p	0,71 (0,56-0,91) 0,0077	
Mediana de supervivencia (meses) (IC95%)	18,6 (15,7-24,0)	14,2 (11,5-18,7)
Índice de riesgo (IC95%) **valor p	0,71 (0,56-0,90) 0,0055	
Mejor respuesta global (RC + RP) a la quimioterapia (%) (IC95%) ***valor p	67,8 (60,4-74,6)	53,6 (46,0-61,0)
	0,006	
Mejor respuesta global (RC + RP) al tratamiento de estudio [quimioterapia +/- radioterapia] (%)	72,3 (65,1-78,8)	58,6 (51,0-65,8)

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

Página 60 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



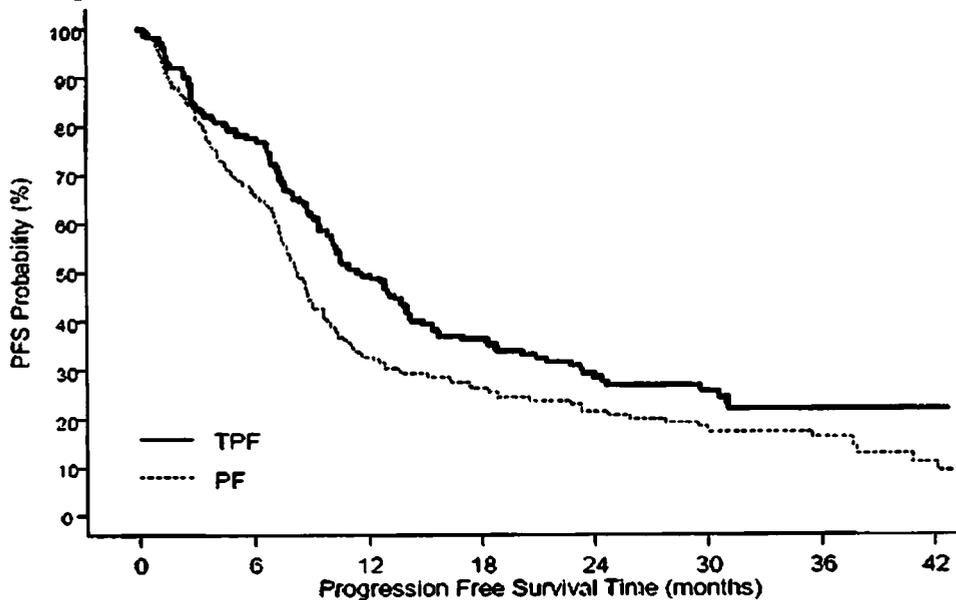
Tabla 20 - Eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento inducido de pacientes con CECC localmente avanzado inoperable (Análisis por Intención de Tratar)

VARIABLE	Docetaxel Concentrado Inyectable + Cisplatino+ Fluorouracilo n=177	Cisplatino+ Fluorouracilo n=181
(IC95%)		
***valor p	0,006	

Un índice de riesgo menor que 1 favorece a Docetaxel Concentrado Inyectable +Cisplatino+ Fluorouracilo

- * Prueba del log rank estratificado basado en el sitio del tumor primario
- ** Prueba del log rank estratificado, no fue ajustado para múltiples comparaciones
- *** Prueba de chi-cuadrado, no fue ajustado para múltiples comparaciones

Figura 8 - TAX323 Curva K-M de Supervivencia Libre de Progresión




 Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.
 Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.
 Página 61 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

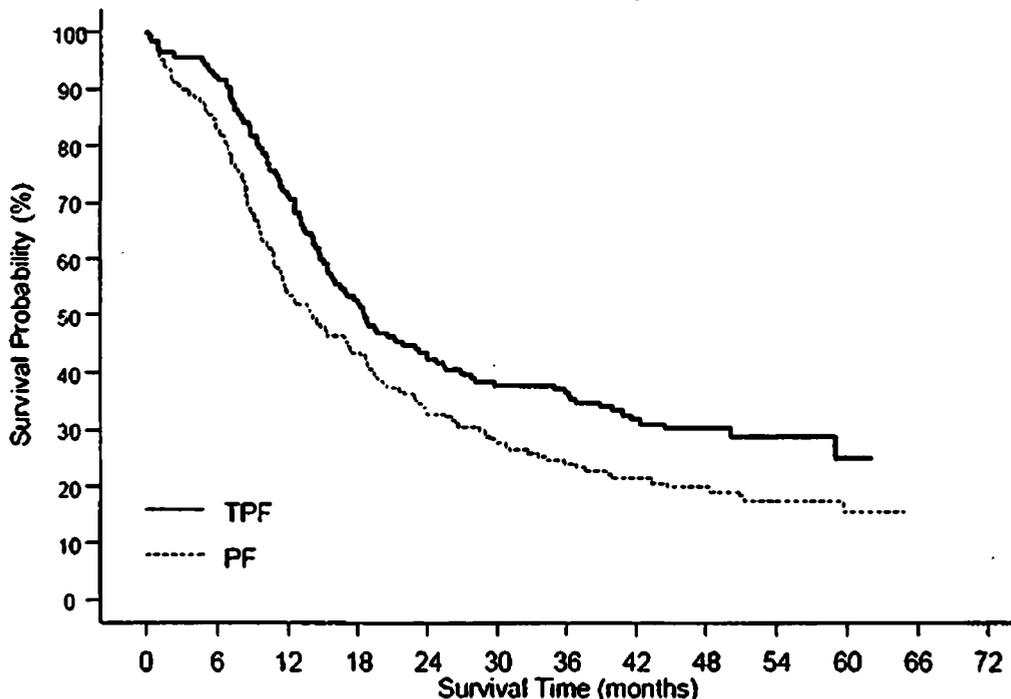


ERIOCHEM

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



Figura 9 - TAX323 Curva K-M de Supervivencia Global



Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia (TAX 324)

La seguridad y eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento de inducción de pacientes con CECC localmente avanzado (no resecable, baja probabilidad de curación mediante cirugía o con preservación del órgano), fue evaluada en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado (TAX324). En este ensayo, 501 pacientes con CECC localmente avanzado, con un estado funcional de la OMS de 0 ó 1, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del brazo con Docetaxel Concentrado Inyectable recibieron 75 mg/m² de Docetaxel Concentrado Inyectable (T) mediante perfusión intravenosa en el día 1, seguido de 100 mg/m² de cisplatino (P), administrado en perfusión intravenosa entre 30 minutos y 3 horas, seguido de 1000 mg/m²/día de fluorouracilo (F), administrado en perfusión continua desde el día 1 hasta el día 4. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos. A los pacientes en el brazo de comparación se les administró 100 mg/m² de cisplatino (P) mediante perfusión intravenosa entre 30 minutos y 3 horas en el día 1, seguido de 1000 mg/m²/día de fluorouracilo (F), administrado en perfusión intravenosa continua desde el día 1 hasta el día 5. Los ciclos se repitieron cada 3 semanas durante 3 ciclos.

Los pacientes de ambos brazos de tratamiento recibieron quimioradioterapia (QRT) durante 7 semanas, con un intervalo mínimo de 3 semanas y no más de 8 semanas

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Página 62 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



después del comienzo del último ciclo. Durante la radioterapia, se administró carboplatino (AUC 1,5) de forma semanal, durante 1 hora de perfusión intravenosa, hasta un máximo de 7 dosis. La radiación se suministró con un equipo megavoltaico, utilizando fraccionamiento una vez al día (2 Gy al día, 5 días a la semana durante 7 semanas, hasta una dosis total de 70-72 Gy). Se consideró la posibilidad de cirugía en la localización primaria de la enfermedad y/o en el cuello, en cualquier momento una vez finalizada la QRT. La variable principal del ensayo, la supervivencia global (SG), fue significativamente mayor (prueba de log-rank, $p = 0,0058$) en el brazo que recibía Docetaxel Concentrado Inyectable, frente al brazo PF (mediana de SG: 70,6 frente a 30,1 meses, respectivamente; índice de riesgo (IR)=0,70; intervalo de confianza (IC) 95%= 0,54-0,90), los resultados de supervivencia global se presentan en la Tabla 21 y la Figura 10.

Tabla 21 – Eficacia de Docetaxel Concentrado Inyectable en el tratamiento inducido de pacientes con CECC localmente avanzado (Análisis por Intención de Tratar)

VARIACIÓN	Docetaxel Concentrado Inyectable + Cisplatino+ Fluorouracilo n=255	Cisplatino+ Fluorouracilo n=246
Mediana de Supervivencia global (meses) (IC 95%)	70,6 (49,0-NE)	30,1 (20,9-51,5)
Índice de riesgo: (IC 95%) *valor p	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	

Un índice de riesgo menor que 1 favorece a Docetaxel Concentrado Inyectable +cisplatino+ fluorouracilo

* Prueba de log-rank no ajustada

NE - no estimable

Bióq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 63 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

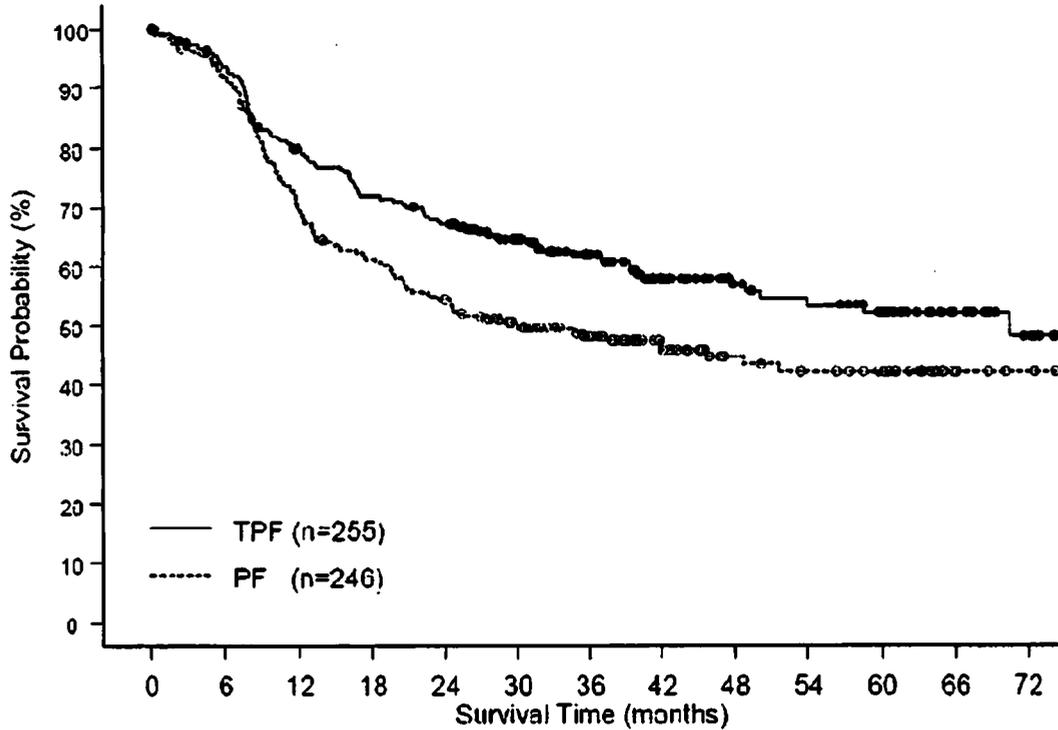


ERIOCHEM

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



Figura 10 - TAX324 Curva K-M de Supervivencia Global



Number of patients at risk

TPF:	255	234	196	176	163	136	105	72	52	45	37	20	11
PF:	246	223	169	146	130	107	35	57	36	32	28	10	7

Manipulación y Eliminación

Procedimientos que deberían considerarse para la correcta manipulación y eliminación de fármacos anticancerígenos. Se han publicado varios lineamientos sobre este tema.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Ver el prospecto para el paciente.

- Docetaxel Concentrado Inyectable puede causar daño en el feto. Indique a las pacientes que eviten quedar embarazadas mientras está recibiendo este medicamento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces si están recibiendo Docetaxel Concentrado Inyectable.
- Antes de la administración de Docetaxel Concentrado Inyectable, obtener la información detallada de fármacos de uso concomitante y de alergias del paciente.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. *Marisa Iris Motura*
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 64 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



- Explíquelo al paciente la importancia de la administración de corticosteroides orales, como dexametasona, para ayudar a facilitar el cumplimiento. Enséñele a los pacientes a informar si no cumplieron con la pauta del corticosteroide oral.
- Enséñele a los pacientes a informar inmediatamente si observan signos de una reacción de hipersensibilidad.
- Dígale a los pacientes que estén atentos a los síntomas de retención de líquidos, por ejemplo edema periférico, en las extremidades inferiores, aumento de peso y disnea.
- Explicar la importancia de los recuentos de glóbulos de rutina. Indique a los pacientes a controlar su temperatura con frecuencia e informar inmediatamente si tienen fiebre.
- Indique a los pacientes que informen reacciones neurológicas, cutáneas o mialgia.
- Explicar a los pacientes los posibles efectos del contenido de alcohol en la inyección de Docetaxel Concentrado Inyectable, incluyendo posibles efectos en el sistema nervioso central. Los pacientes quienes deben evitar o minimizar el uso de alcohol deben considerar el contenido de alcohol en la inyección de Docetaxel Concentrado Inyectable. El alcohol puede alterar la capacidad para manejar o utilizar maquinas inmediatamente después de la perfusión.
- Explicar a los pacientes que los efectos secundarios tales como nauseas, vómito, diarrea, estreñimiento, fatiga, lagrimeo excesivo, reacciones en el lugar de perfusión y pérdida de cabello (se han informado casos de pérdida permanente del cabello) están asociados con la administración de docetaxel.

Presentación:

DOCETAXEL ERIOCHEM 200, 200 mg/ 10 ml x 1 frasco ampolla.

*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*

NO CONSERVAR POR ENCIMA DE 25° C.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 65 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

página 65 de 66



ERIOCHEM

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



Conservar en el envase original, a fin de proteger el contenido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

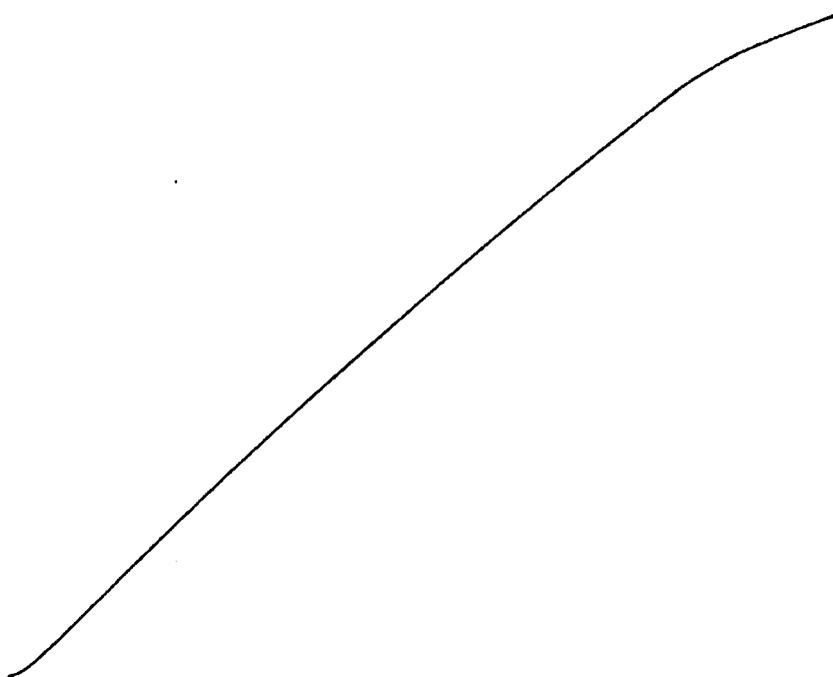
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°:

Elaborado en ERIOCHEM S.A., Ruta 12 Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Departamento Paraná, Entre Ríos. Argentina.

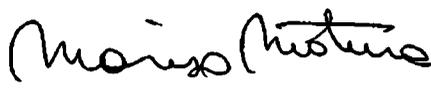
Directora Técnica: Dra. Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Revisado: 05/2017.




Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.
Página 66 de 66

IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-27678197-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 9 de Noviembre de 2017

Referencia: 18745-10-1 PROSPECTO DOCETAXEL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 66 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.09 16:00:03 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.09 16:00:05 -03'00'



ERIOCHEM

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



9.- PROYECTO DE PROSPECTO
Según Dispo. 5904/96

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DOCETAXEL ERIOCHEM 200
DOCETAXEL ANHIDRO
20 mg/ ml

Concentrado para solución para perfusión 200 mg

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ARGENTINA

Cada frasco ampolla de .	200 mg
contiene:	
Docetaxel anhidro	200 mg
Ácido cítrico	5 mg
Polisorbato 80	5,2 g
Etanol absoluto csp	10 ml

Este producto NO lleva disolvente.

Lea la información para el paciente que se adjunta con Docetaxel Concentrado Inyectable antes de comenzar el tratamiento cada vez que se trate con Docetaxel. Es posible que haya nueva información. Este prospecto no reemplaza la consulta con su médico sobre su condición médica o tratamiento. Hable con su médico si tiene preguntas sobre Docetaxel. Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto.

Contenido del Prospecto Información para el paciente:

- 1.- ¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre Docetaxel Concentrado Inyectable?
- 2.- ¿Qué es Docetaxel Concentrado Inyectable?
- 3.- ¿Quién no debe recibir Docetaxel Concentrado Inyectable?
- 4.- ¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir Docetaxel Concentrado Inyectable?

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Página 1 de 6

IF-2017-27678287-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



- 5.- ¿De qué manera se administrará Docetaxel Concentrado Inyectable?
- 6.- ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Docetaxel Concentrado Inyectable?
- 7.- Información general sobre Docetaxel Concentrado Inyectable

¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre Docetaxel Concentrado Inyectable?

Docetaxel Concentrado Inyectable puede provocar efectos secundarios graves, incluso la muerte.

1. La probabilidad de muerte en las personas que reciben Docetaxel Concentrado Inyectable es mayor si:

- Tienen problemas hepáticos
- Reciben altas dosis de Docetaxel Concentrado Inyectable
- Tienen cáncer de pulmón de células no pequeñas y si han sido tratados con medicinas quimioterapéuticas que contienen platino

2. Docetaxel Concentrado Inyectable puede afectar sus glóbulos. Su doctor debe realizar análisis de sangre durante el tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable. Esto incluirá controles periódicos de sus recuentos de glóbulos blancos. Si los glóbulos blancos están muy bajos, su doctor podría no tratarlo con Docetaxel Concentrado Inyectable hasta que tenga suficientes glóbulos blancos. Las personas con bajos recuentos de glóbulos blancos pueden desarrollar infecciones letales. El primer signo de infección puede ser fiebre. Siga las instrucciones de su médico sobre cada cuanto tomarse la temperatura mientras está tomando Docetaxel Concentrado Inyectable. Llame a su médico inmediatamente si tiene fiebre.

3. Las reacciones alérgicas graves pueden aparecer en las personas que reciben Docetaxel Concentrado Inyectable. Las reacciones alérgicas graves son emergencias médicas que pueden conducir a la muerte y deben ser tratadas de inmediato.

Dígale a su médico de inmediato si usted presenta uno de estos signos de reacción alérgica grave:

- Dificultad para respirar
- Inflamación repentina del rostro, labios, lengua, garganta o dificultad para tragar
- Urticaria (pústulas), rash o enrojecimiento en todo el cuerpo.

4. El cuerpo podría retener demasiado líquido (retención de líquidos grave) durante el tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable. Esto podría ser mortal. Para reducir las probabilidades de que esto ocurra, debe tomar otro medicamento, un corticosteroide, antes de cada tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable. Tiene

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 2 de 6

IF-2017-27678287-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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

que tomar el corticosteroide tal como se lo indique su médico. Si olvidó tomar la dosis de corticosteroide o no la tomó tal como se le indicó, informe al médico antes del tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable.

¿Qué es Docetaxel Concentrado Inyectable?

Docetaxel Concentrado Inyectable es un medicamento oncológico recetado que se utiliza para tratar a determinadas personas con:

- cáncer de mama
- cáncer de pulmón de células no pequeñas
- cáncer de próstata
- cáncer de estómago
- cáncer de cabeza y cuello

Se desconoce si Docetaxel Concentrado Inyectable es efectivo en niños.

¿Quién no debe recibir Docetaxel Concentrado Inyectable?

No reciba Docetaxel Concentrado Inyectable si usted:

- ha tenido una reacción alérgica grave a:
 - docetaxel, el principio activo en Docetaxel Concentrado Inyectable ó
 - cualquier otro medicamento que contenga polisorbato 80. Si no está seguro consulte con su médico o farmacéutico.

Ver "¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre Docetaxel Concentrado Inyectable?" para los signos y síntomas de una reacción alérgica grave.

- Tiene un recuento bajo de glóbulos blancos.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir Docetaxel Concentrado Inyectable?

Antes de recibir Docetaxel Concentrado Inyectable, dígame a su médico si usted:

Es alérgico a cualquier medicamento. Ver "¿Quién no debe recibir Docetaxel Concentrado Inyectable?".

- Tiene problemas hepáticos
- Si tiene otras patologías
- Si está embarazada o si planea quedar embarazada. Docetaxel Concentrado Inyectable puede dañar al feto.
- Si está amamantando o si planea amamantar. Se desconoce si Docetaxel Concentrado Inyectable se transmite a través de la leche materna. Usted, junto con su médico deben decidir si recibirá Docetaxel Concentrado Inyectable o si amamantará.

Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Página 3 de 6

IF-2017-27678287-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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

herbales. El Docetaxel Concentrado Inyectable puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona el Docetaxel Concentrado Inyectable.

Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de los mismos para mostrársela a su médico cuando adquiera un nuevo medicamento.

¿De qué manera se administrará Docetaxel Concentrado Inyectable?

- El Docetaxel Concentrado Inyectable se administrará como una inyección por vía intravenosa (IV), por lo general durante 1 hora.
- Por lo general, el Docetaxel Concentrado Inyectable se administra cada 3 semanas.
- Su médico decidirá por cuanto tiempo usted recibirá tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable.
- Su médico examinará sus recuentos sanguíneos y otros análisis de sangre durante su tratamiento para controlar los efectos secundarios de Docetaxel Concentrado Inyectable.
- Su médico podría interrumpir el tratamiento, cambiar el tiempo del tratamiento o modificar la dosis de su tratamiento si presenta efectos secundarios mientras recibe Docetaxel Concentrado Inyectable.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Docetaxel Concentrado Inyectable? El Docetaxel Concentrado Inyectable puede provocar efectos secundarios graves incluso la muerte.

- Ver “¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre Docetaxel Concentrado Inyectable?”
- **La Leucemia Mieloide Aguda (LMA)**, un tipo de cáncer en la sangre, puede ocurrir en las personas que toman Docetaxel Concentrado Inyectable junto con algún otro medicamento.
- **Otros Trastornos de la sangre.** Cambios en los recuentos sanguíneos debido a la leucemia y otros trastornos de la sangre pueden ocurrir años después del tratamiento con Docetaxel Concentrado Inyectable.
- **Reacciones en la piel** incluyendo enrojecimiento e hinchazón de los brazos y piernas con descamación de la piel.
- **Síntomas neurológicos** incluyendo entumecimiento, hormigueo o ardor en manos y pies.
- **Problemas de visión** incluyendo visión borrosa o pérdida de la visión.
- **La inyección de Docetaxel Concentrado Inyectable contiene alcohol.** El contenido de alcohol en la inyección de Docetaxel Concentrado Inyectable puede alterar

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 4 de 6

IF-2017-27678287-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM

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



la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar máquinas justo después de recibir la inyección de Docetaxel Concentrado Inyectable. Téngalo en cuenta si debe conducir, utilizar máquinas o realizar otras actividades de riesgo después de recibir la inyección de Docetaxel Concentrado Inyectable.

Los efectos secundarios de Docetaxel Concentrado Inyectable más comunes incluyen:

- alteración del gusto
- dificultad para respirar
- estreñimiento
- disminución del apetito
- alteraciones de las uñas de manos y pies
- hinchazón de manos, pies o rostro
- cansancio o debilidad
- dolor en las articulaciones y músculos
- náuseas y vómito
- diarrea
- llagas en la boca o labios
- pérdida del cabello: en la mayoría de los casos el cabello volverá a crecer normalmente. En algunos casos (frecuencia desconocida) se ha observado pérdida permanente del cabello.
- rash
- enrojecimiento del ojo o lagrimeo excesivo
- trastornos en la piel en el lugar donde se administra Docetaxel Concentrado Inyectable como hiperpigmentación de la piel, inflamación, enrojecimiento, sensibilidad, calor o sequedad de la piel.
- daño en los tejidos si Docetaxel Concentrado Inyectable se filtra desde la vena hasta los tejidos.

Infórmele a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o no desaparece. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Docetaxel Concentrado Inyectable. Para más información consulte con su médico.

Información general sobre Docetaxel Concentrado Inyectable

A veces, los medicamentos se prescriben con otros fines más que aquellos enumerados en un prospecto con Información para el Paciente. Este prospecto con Información para el Paciente resume la información más importante sobre Docetaxel Concentrado Inyectable. Si usted quisiera tener más información, consulte con su médico.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 5 de 6

IF-2017-27678287-APN-DERM#ANMAT



ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Presentación:

DOCETAXEL ERIOCHEM 200, 200 mg/ 10 ml x 1 frasco ampolla.

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

NO CONSERVAR POR ENCIMA DE 25° C.

Conservar en el envase original, a fin de proteger el contenido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°:

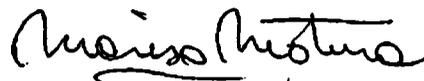
Elaborado en ERIOCHEM S.A., Ruta 12 Km 452, (3107) Colonia Avellaneda, Departamento Paraná, Entre Ríos. Argentina.

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

Revisado: 05/2017.


Bioq. María Eleja Rudge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Proyecto de prospecto, Versión Mayo 2017


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

Página 6 de 6

IF-2017-27678287-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-27678287-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 9 de Noviembre de 2017

Referencia: 18745-10-1 INFORMACION PACIENTE DOCETAXEL

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.09 16:00:18 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.09 16:00:19 -03'00'

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO

DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO 58594

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica, de acuerdo a lo solicitado por la firma ERIOCHEM S.A., que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

Nombre comercial: DOCETAXEL ERIOCHEM

Nombre/s genérico/s: DOCETAXEL ANHIDRO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ERIOCHEM S.A.: RUTA 12 KM 452, PARANÁ, ENTRE RÍOS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: DOCETAXEL ERIOCHEM 200.

Clasificación ATC: L01CD.

Indicación/es autorizada/s: Cáncer de mama: DOCETAXEL en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida está indicado como



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

adyuvante en el tratamiento de pacientes con: •cáncer de mama operable con afectación ganglionar •cáncer de mama operable sin afectación ganglionar. En pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar, el tratamiento adyuvante debe estar restringido a pacientes candidatos a recibir quimioterapia de acuerdo a los criterios internacionalmente establecidos para el tratamiento inicial del cáncer de mama precoz. DOCETAXEL en combinación con doxorubicina, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que no han recibido previamente terapia citotóxica para esta enfermedad. DOCETAXEL, utilizado en monoterapia, está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado tras el fracaso de la terapia citotóxica. La quimioterapia administrada previamente debe haber incluido una antraciclina o un agente alquilante. DOCETAXEL en combinación con trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan HER2 y que no han sido tratados previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica. DOCETAXEL en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina. Cáncer de pulmón no microcítico: DOCETAXEL está indicado en el tratamiento de pacientes con

H

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, tras el fracaso de la quimioterapia previa. DOCETAXEL en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, no resecable, que no han sido tratados previamente con quimioterapia para esta enfermedad. Cáncer de próstata: DOCETAXEL en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonorresistente. Adenocarcinoma gástrico: DOCETAXEL en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico, incluido el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica. Cáncer de cabeza y cuello: DOCETAXEL en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está indicado para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y localmente avanzado.

Concentración/es: 200 mg/ml de DOCETAXEL ANHIDRO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DOCETAXEL ANHIDRO 200 mg/ml.

Excipientes: ACIDO CITRICO 5 mg, POLISORBATO 80 5200 mg, ETANOL ABSOLUTO C.S.P 10 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético



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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Vía/s de administración: PERFUSIÓN ENDOVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO,
TAPON DE GOMA, PRECINTO DE AL Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA X 10 ml.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA X 10 ml.

Período de vida Útil: 18 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A FIN DE
PROTEGER EL CONTENIDO DE LA LUZ; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

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

Expediente Nº: 1-0047-0000-018745-10-1

DISPOSICIÓN Nº **129**

08 ENE 2018

mb


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.