

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANTAX 20 mg / 2 ml IV infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 2 ml flakon 20 mg dosetaksel içerir (10 mg/ml).

Yardımcı maddeler:

Sitrik asit anhidroz

Makrogol 300

Polisorbat 80

Etanol (%96)

Her bir flakon %27 (a/a) etanol (%96) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IV infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon.
Berrak, renksiz ila soluk sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

SANTAX, antrasiklin ve siklofosfamid ile eşzamanlı kombinasyon halinde veya ardışık olarak opere edilebilir nod-pozitif meme kanseri olan ve tümör büyüklüğü 2 cm ve üzerinde olan opere edilebilir nod-negatif meme kanseri olan hastaların adjuvan tedavisinde endikedir. Erken evre meme kanseri konusunda uluslararası düzeyde yerleşik kriterlere göre opere edilebilir nod-negatif meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi kemoterapiye uygun hastalarla sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

SANTAX trastuzumab ile kombinasyon halinde, opere edilmiş aksiler lenf nodu metastazı olmayan, yüksek riskli grupta değerlendirilen immünohistokimyasal yöntemlerle HER-2 (+) veya 3 (+) olan veya FISH/CISH yöntemleri ile HER-2(+) bulunan hastaların tedavisinde kullanılır.

SANTAX doksorubisin ile kombine olarak, daha önce sitotoksik tedavi almamış olan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri hastalarının birinci basamak tedavisinde endikedir.

SANTAX daha önceki kemoterapisi başarılı olmayan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri hastalarının tedavisinde endikedir. Daha önceki kemoterapi antrasiklin veya alkilleyici ajan içermelidir.

SANTAX trastuzumab ile kombinasyon halinde, daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış HER-2 neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2) aşırı pozitif (3 pozitif veya FISH tekniği ile pozitif) metastatik meme kanseri hastalarının tedavisinde endikedir.

SANTAX ile kapesitabin kombinasyonu daha önceki kemoterapisi başarılı olmayan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri hastalarının tedavisinde endikedir. Daha önceki tedavi antrasiklin içermelidir.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

Sisplatin ile kombinasyon halinde SANTAX, rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri bulunan, bu hastalık için daha önce kemoterapi almamış hastaların tedavisinde endikedir.

SANTAX, daha önceki kemoterapisi başarılı olmayan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan platin bazlı tedaviye yanıtız hastaların tedavisinde endikedir.

Over kanseri

SANTAX, epitelyal over kanserinin birinci basamak tedavisinde platin grubu ile kombine olarak kullanılır.

SANTAX platine sensitif veya platine refrakter nüks over kanserlerinde endikedir.

Baş-boyun kanseri

SANTAX, lokal ileri, rekürren ve metastatik baş-boyun kanserlerinin tedavisinde endikedir.

Prostat kanseri

SANTAX, prednison veya prednisolon ile kombinasyon halinde, hormona refrakter metastatik prostat kanseri olan hastaların tedavisinde endikedir.

Mide Adenokarsinomu

SANTAX, sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde, metastatik gastroözofageal kavşak adenokarsinomu dahil olmak üzere metastatik mide adenokarsinomu olan, daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Meme, küçük hücreli olmayan akciğer, over, baş-boyun ve mide kanseri hastaları için önerilen premedikasyon, her SANTAX uygulamasından bir gün önce başlamak üzere, 3 gün

süreyle günde 16 mg (günde iki defa 8 mg) deksametazon gibi, sadece oral kortikosteroidlerden oluşmalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hematolojik toksisite riskini azaltmak için profilaktik G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) kullanılabilir.

Prostat kanseri için, prednison veya prednisolonun kullanıldığı durumlarda, premedikasyon olarak dosetaksel infüzyonundan 12 saat, 3 saat ve 1 saat önce 8 mg dozunda deksametazonun oral yoldan kullanılması önerilmektedir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

SANTAX üç hafta arayla bir saatlik infüzyon şeklinde uygulanır.

Meme kanseri

Opere edilebilir nod-pozitif ve nod-negatif meme kanserinin adjuvan tedavisinde, önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m^2 olup, 6 kür olarak her 3 haftada bir doksorubisin 50 mg/m^2 ve siklofosfamid 500 mg/m^2 'den 1 saat sonra uygulanır (TAC rejimi) (ayrıca bkz. Tedavi sırasında doz ayarları).

Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan hastaların adjuvan tedavisinde önerilen dosetaksel dozu şöyledir:

• AC-TH (A: Adriamicin [doksorubisin]; C: siklofosfamid; T: SANTAX [dosetaksel]; H: Herceptin [TRASTUZUMAB]): AC (Siklus 1 – 4): doksorubisin (A) 60 mg/m^2 takiben siklofosfamid (C) 600 mg/m^2 , üç hafta arayla (4 kür olarak) uygulanır. TH (Siklus 5 – 8): doksetaksel (T) 100 mg/m^2 üç hafta arayla, (4 kür olarak) uygulanır ve aşağıdaki programa göre haftada bir trastuzumab (H) uygulanır:

- Siklus 5 (AC'nin son küründen üç hafta sonra başlayarak):

1. Gün : trastuzumab 4 mg/kg (yükleme dozu)

2. Gün: dosetaksel 100 mg/m^2

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

- Siklus 6 – 8:

1 Gün: dosetaksel 100 mg/m^2 ve trastuzumab 2 mg/kg

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

8. siklusun 1. gününden üç hafta sonra: üç hafta arayla trastuzumab 6 mg/kg verilir.

Trastuzumab toplam olarak 1 yıl süreyle uygulanır.

• TCH (T: SANTAX [dosetaksel]; C: karboplatin; H: Herceptin [TRASTUZUMAB]): TCH (Siklus 1 – 6): dosetaksel (T) 75 mg/m^2 dozda ve karboplatin (C) Eğri Altındaki Alan (EAA) 6 mg/ml/dak . olduğunda, üç hafta arayla uygulanır ve aşağıdaki programa göre haftada bir trastuzumab (H) uygulanır:

- Siklus 1:

1. Gün: trastuzumab 4 mg/kg (yükleme dozu)

2. Gün: dosetaksel 75 mg/m^2 ve karboplatin Eğri Altındaki Alan (EAA) 6 mg/ml/dak . olacak şekilde

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

- Siklus 2 – 6:

1. Gün: dosetaksel 75 mg/m^2 arkasından karboplatin Eğri Altındaki Alan (EAA) 6 mg/ml/dak . olacak şekilde ve trastuzumab 2 mg/kg

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

6. siklusun 1. gününden üç hafta sonra: üç hafta arayla trastuzumab 6 mg/kg verilir.

Trastuzumab toplam olarak 1 yıllık süreyle uygulanır.

Lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik meme kanseri olan hastalar için tavsiye edilen SANTAX dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan 100 mg/m²'dir. Doksorubisinle (50 mg/m²) kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m²'dir.

Trastuzumab ile kombinasyon halinde önerilen dosetaksel dozu, üç haftada bir 100 mg/m² olup, trastuzumab her hafta uygulanmaktadır. Öncü bir çalışmada başlangıç dosetaksel infüzyonuna ilk doz trastuzumabı takip eden günde başlanmıştır. Önce verilmiş olan trastuzumab dozu iyi tolere edilmiş ise, sonraki dosetaksel dozları trastuzumab infüzyonunun tamamlanmasını takiben hemen uygulanmıştır. Trastuzumab dozajı ve uygulaması için, kısa ürün bilgilerine bakınız.

Kapesitabin ile kombinasyon halinde, önerilen dosetaksel dozu üç haftada bir 75 mg/m² olup, kapesitabin 1250 mg/m²; 2 hafta süreyle günde iki kez (yemekten sonraki 30 dakika içinde) uygulanmakta ve bunu 1 haftalık dinlenme dönemi izlemektedir. Vücut yüzey alanına göre kapesitabin doz hesaplaması için, kapesitabin prospektüsüne bakınız.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

Tedavi edilen hastalarda, dosetaksel her üç haftada bir, 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır. Hiç kemoterapi almamış hastalar için önerilen doz rejimi, dosetaksel 75 mg/m² ve hemen ardından 30-60 dakika süreyle sisplatin 75 mg/m² şeklindedir. Önceki platin-bazlı kemoterapinin başarısız kalmasından sonraki tedavi için, önerilen dozaj, tek ajan olarak 75 mg/m²'dir.

Over kanseri

Tavsiye edilen SANTAX dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan 100 mg/m²'dir. Platin grubu ile kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m²'dir.

Baş ve boyun kanseri

Baş ve boyun kanseri hastalarında dosetaksel, üç haftada bir, 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır. Önerilen dosetaksel dozu, sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde, 75 mg/m²'dir. Febril nötropeni ve enfeksiyon insidansını azaltmak amacıyla, her kürün 5. gününden başlayarak 10 gün süreyle, oral florokinolon veya eşdeğeri intravenöz antibiyotiklerin verilmesi önerilir.

Prostat kanseri

Tavsiye edilen SANTAX dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan 75 mg/m²'dir. Oral yoldan günde iki kez 5 mg prednison veya prednisolon devamlı olarak uygulanır.

Mide Adenokarsinomu

Mide adenokarsinomu için önerilen dosetaksel dozu, 1 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m², ardından 1 ila 3 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m² sisplatin (her ikisi yalnızca 1. günde) ve bunu takiben sisplatin infüzyonunun sonunda başlayarak 5 gün süreyle 24 saatlik devamlı infüzyon olarak verilen günde 750 mg/m² 5-florourasil şeklindedir. Tedavi üç haftada bir tekrarlanır. Hastalar sisplatin uygulaması için antiemetiklerle ön tedavi ve uygun hidrasyon almalıdır. Hematolojik toksisite riskini hafifletmek için profilaktik G-CSF kullanılmalıdır (Bkz. Tedavi sırasında doz ayarı).

Tedavi sırasında doz ayarı:

Genel

Diğer birçok kemoterapötik ajanda olduğu gibi, nötrofil sayılarının dikkatle izlenmesi SANTAX tedavisinin en önemli kısmını oluşturur. SANTAX nötrofil sayısı en az 1500 hücre/mm³ oluncaya kadar verilmemelidir.

SANTAX tedavisi sırasında febril nötropeni, ağır nötropeni (bir haftadan fazla bir süreyle nötrofil <500 hücre/mm³), ağır veya kümülatif deri reaksiyonları veya ciddi periferik nöropati görülen hastalarda SANTAX dozu 100 mg/m²'den 75 mg/m²'ye veya 75 mg/m²'den 60 mg/m²'ye düşürülür. Hastada bu reaksiyonlar 60 mg/m² dozda da meydana gelmeye devam ederse, tedavi kesilmelidir.

Meme kanseri için adjuvan tedavi:

Meme kanseri için adjuvan tedavide dosetaksel, doksorubisin ve siklofosamid (TAC: T: SANTAX [dosetaksel]; A: Adriamisin [doksorubisin]; C: siklofosamid) alan hastalarda primer G-CSF profilaksisi düşünülmelidir. Febril nötropeni ve/veya nötropenik enfeksiyon yaşayan hastalarda takip eden sikluslarda aldıkları SANTAX dozu 60 mg/m²'ye düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Derece 3 ya da 4 stomatit bulunan hastalarda uygulanan doz 60 mg/m²'ye düşürülmelidir.

Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan adjuvan tedavi olarak AC-TH veya TCH alan hastalarda febril nötropeni epizodu veya enfeksiyon yaşanması durumunda, bu hastaların sonraki sikluslarda profilaktik olarak G-CSF alması gerekir. İkinci bir febril nötropeni veya enfeksiyon epizodu için hastaların profilaktik G-CSF kullanmaya devam etmesi ve SANTAX dozunun (AC-TH rejiminde) 100 mg/m²'den 75 mg/m²'ye; (TCH rejiminde) 75 mg/m²'den 60 mg/m²'ye düşürülmesi gerekir.

Ancak klinik uygulamada 1. siklusta nötropeni meydana gelebilir. Bu nedenle hastanın nötropeni açısından riski ve güncel tavsiyeler dikkate alınarak kullanılmalıdır.

Tedavi rejimine bağlı olarak 3. veya 4. Derece stomatit oluşan hastalarda dozun (AC-TH rejiminde) 100 mg /m²'den 75 mg/m²'ye; (TCH rejiminde) 75 mg /m²'den 60 mg/m²'ye düşürülmesi gerekir.

Sisplatin ile kombinasyonda:

Başlangıç olarak sisplatin ile kombinasyon halinde dosetaksel 75 mg/m² doz uygulanan ve önceki tedavi kürü sırasında en düşük trombosit sayısı <25000 hücre/mm³ (sisplatin ile) olan hastalar için ya da febril nötropeni yaşayan hastalarda veya ciddi non-hematolojik toksisiteyi olan hastalarda, sonraki sikluslardaki dosetaksel dozajı 65 mg/m²'ye düşürülmelidir. Sisplatin dozaj ayarlamaları için, üretici firmanın reçete bilgilerine bakılmalıdır.

Kapesitabin ile kombinasyonda:

- Dosetaksel ile kombine edildiğinde kapesitabin doz modifikasyonları için, kapesitabin ürün özellikleri özetine bakılmalıdır.
- Bir sonraki SANTAX/ kapesitabin tedavisi zamanında devam eden bir Derece 2 toksisitenin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0 - 1'e gerileyinceye değin geciktiriniz ve orijinal dozun %100'ü oranında devam edilmelidir.

- Tedavi uygulaması sırasında herhangi bir zamanda bir Derece 2 toksisitenin ikinci kez geliştiği ya da bir Derece 3 toksisitenin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0 - 1'e gerileyinceye değin geciktiriniz ve sonra SANTAX 55 mg/m² ile tedaviye devam edilmelidir.
- Daha sonra görülen herhangi bir toksisite ya da herhangi bir Derece 4 toksisite için, SANTAX dozu kesilmelidir.

Trastuzumab doz modifikasyonları için, kısa ürün bilgilerine bakınız.

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyonda:

G-CSF uygulamasına karşın bir febril nötropeni, sürekli nötropeni ya da nötropenik enfeksiyon epizodu görülmesi halinde, dosetaksel dozu 75 mg/m²'den 60 mg/m²'ye azaltılmalıdır. Daha sonra komplike nötropeni epizodlarının görülmesi halinde, dosetaksel dozu 60 mg/m²'den 45 mg/m²'ye azaltılmalıdır. Derece 4 trombositopeni durumunda, dosetaksel dozu 75 mg/m²'den 60 mg/m²'ye azaltılmalıdır. Nötrofiller > 1.500 hücre/mm³ düzeyine ve trombositler > 100.000 hücre/mm³ düzeyine ulaşmaya kadar, hastalar izleyen dosetaksel sikluslarıyla tekrar tedavi edilmemelidir. Bu toksisitelerin devam etmesi halinde tedavi kesilmelidir (Bkz. Tedavi sırasında doz ayarı).

Sisplatin ve 5-florourasil (5-FU) ile kombinasyon halinde SANTAX ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal toksisiteler için önerilen doz değişiklikleri:

Toksosite	Doz ayarlaması
Diyare derece 3	İlk epizod: 5-FU dozunu %20 oranında azaltın. İkinci epizod: daha sonra SANTAX dozunu %20 oranında azaltın.
Diyare derece 4	İlk epizod: SANTAX ve 5-FU dozlarını %20 oranında azaltın. İkinci epizod: tedaviyi kesin.
Stomatit derece 3	İlk epizod: 5-FU dozunu %20 oranında azaltın. İkinci epizod: daha sonraki tüm sikluslarda yalnızca 5-FU'yu kesin. Üçüncü epizod: SANTAX dozunu %20 oranında azaltın.
Stomatit derece 4	İlk epizod: daha sonraki tüm sikluslarda yalnızca 5-FU'yu kesin. Üçüncü epizod: SANTAX dozunu %20 oranında azaltın.

Sisplatin ve florourasil doz ayarlamaları için, ürünlere ait prospektüslere bakınız.

Komplike nötropeni (uzamış nötropeni, febril nötropeni veya enfeksiyon içeren) görülen ağır skuamöz hücreli baş boyun tümörü (SCCHN) klinik hastalarında, sonradan gelen bütün sikluslarda (örn: 6-15. gün) profilaktik etkiyi sağlamak için G-CSF kullanımı tavsiye edilmiştir.

Uygulama şekli

SANTAX yalnızca kemoterapi uygulaması konusunda uzmanlaşmış kliniklerde kullanılmalıdır ve anti-kanser kemoterapisi uygulama konusunda yetkin bir doktorun denetiminde uygulanmalıdır (bkz. 6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Tek ajan olarak, 100 mg/m² dozda dosetaksel ile elde edilen farmakokinetik verilere dayanarak, transaminaz değerleri (ALT ve/veya AST) normal aralığın üst sınırının 1.5

katından daha yüksek olan, beraberinde alkalen fosfataz düzeyi normal aralığının üst sınırının 2.5 katından daha yüksek olan hastalara önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m²'dir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Serum bilirubin düzeyi normal değer üstünde olan, ve/veya ALT ve AST değerleri normalin üst sınırının 3.5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkalen fosfataz değeri normalin üst sınırının 6 katından daha yüksek olan hastalara doz azaltılması önerilmez ve kesinlikle endike olmadıkça dosetaksel kullanılmamalıdır.

Mide adenokarsinomu olan hastaların tedavisi için sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyonda, ALT ve/veya AST değerleri normalin üst sınırının 1.5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkalen fosfataz değeri normalin üst sınırının 2.5 katından daha fazla olan ve bilirubin değeri normalin üst sınırının 1 katından daha fazla olan hastaların dışında bırakıldığı bir pivotal çalışmada; bu hastalar için doz azaltılması önerilmez ve kesinlikle endike olmadıkça dosetaksel kullanılmamalıdır.

Diğer endikasyonlarla ilişkili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda SANTAX'ın nazofaringeal karsinomadaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. SANTAX'ın meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat kanseri, gastrik karsinoma ve Tip II ve III az diferansiye nasofaringeal karsinoma dışındaki baş-boyun kanserinde pediyatrik popülasyonda kullanımı yoktur.

Yaşlılar:

Popülasyon farmakokinetiği esas alınarak yaşlılarda kullanımına ilişkin özel bir talimat bulunmamaktadır. Kapesitabin ile kombinasyonda 60 yaş ve üstü hastalar için, kapesitabinin başlangıç dozunun % 75'e düşürülmesi önerilmektedir (Kapesitabin prospektüsüne bakınız).

4.3.Kontrendikasyonlar

SANTAX veya polisorbata 80 ile formüle edilen diğer ilaçlara karşı hipersensitivite reaksiyonları göstermiş olan hastalarda SANTAX kontrendikedir.

Dosetaksel nötrofil sayısı < 1500 hücre/mm³ olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Veri bulunmadığından, dosetaksel ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Dosetaksel diğer ilaçlar ile kombine edildiğinde, bu ilaçların da kontrendikasyonları göz önüne alınmalıdır.

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Meme, küçük hücreli olmayan akciğer, over, baş-boyun kanseri hastaları için tüm hastalara, sıvı retansiyonu ve hipersensitivite reaksiyonlarının şiddetini azaltmak amacıyla, deksametazon gibi kortikosteroidlerle 16 mg günlük dozda (örn günde iki defa 8 mg) SANTAX tedavisinden önceki gün başlamak suretiyle 3 gün boyunca ön tedavi yapılmalıdır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Prostat kanseri için, premedikasyon, dosetaksel infüzyonundan 12 saat, 3 saat ve 1 saat önce uygulanan oral deksametazon 8 mg'dır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Hematolojik etkiler:

Nötropeni dosetaksel tedavisinin en sık karşılaşılan advers etkisidir. Nötrofil sayısı en alt düzeyine yaklaşık 7 günde iner. Ancak daha önce ağır bir tedavi görmüş hastalarda bu süre daha kısa olabilir. Tam kan sayımı takibi dosetaksel alan tüm hastalarda yapılmalıdır. Nötrofiller ≥ 1500 hücre/mm³ düzeyine çıkıncaya kadar hastalar SANTAX ile tedavi edilmemelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Dosetaksel tedavisi sırasında karşılaşılan ağır nötropeni vakalarında (<500 hücre/mm³, 7 gün veya daha fazla süre içinde) doz azaltılmasına gidilmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel (TCF) ile tedavi edilen hastalarda, hastalar profilaktik G-CSF aldığıında febril nötropeni ve/veya nötropenik enfeksiyon daha düşük oranlarda görülmüştür. Komplike nötropeni (febril nötropeni, sürekli nötropeni veya nötropenik enfeksiyon) riskini hafifletmek için, TCF ile tedavi edilen hastalar profilaktik G-CSF almalıdır. TCF alan hastalar yakından izlenmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

Doksorubisin ve siklofosamid ile kombinasyon halinde dosetaksel (TAC) ile tedavi edilen hastalara, primer G-CSF profilaksisi uygulandığında febril nötropeni ve/veya nötropenik enfeksiyon daha düşük oranlarda oluşmuştur. TAC ile adjuvan tedavi alan meme kanseri hastalarında nötropeni komplikasyonları (febril nötropeni, uzamış nötropeni veya nötropenik enfeksiyon) riskini hafifletmek için primer G-CSF profilaksisi düşünülmelidir. TAC alan hastalar yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

Hipersensitivite reaksiyonları:

Hastalar hipersensitivite reaksiyonları açısından, özellikle birinci ve ikinci kürlerde yakından izlenmelidir. SANTAX infüzyonunun başlangıcından sonra birkaç dakika içerisinde hipersensitivite reaksiyonları meydana gelebilir. Bu nedenle bronkospazm ve hipotansiyon tedavisi için gerekli donanım hazır bulundurulmalıdır. Ateş basması veya lokalize deri reaksiyonları gibi küçük çaplı reaksiyonların meydana gelmesi halinde, dosetaksel tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Ancak tedavi gerektiren hipotansiyon, bronkospazm veya genel kızarıklık/eritem gibi şiddetli reaksiyonlarda SANTAX infüzyonuna derhal son verilmeli ve agresif tedavi uygulanmalıdır. Ağır hipersensitivite reaksiyonları görülmüş olan hastalar SANTAX ile tekrar riske sokulmamalıdır.

Deri reaksiyonları:

Ekstremitelerde (avuçlarda ve ayak tabanlarında) ödemi takiben deskuamasyonun meydana geldiği lokalize eritemler gözlenmiştir. Erüpsiyonlar ve ardından meydana gelen deskuamasyonlar gibi ciddi semptomlar nedeniyle tedavinin kesilmesi veya ara verilmesi gerektiği bildirilmiştir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Sıvı retansiyonu:

Plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve asit gibi ciddi sıvı retansiyonu olan hastalar yakından takip edilmelidir.

Solunumla ilgili durumlar:

Ölümlle sonuçlanabilen akut solunum sıkıntısı sendromu, interstisyel pnömoni/pnömonitis, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer fibrozu ve solunum yetmezliği bildirilmiştir. Eşzamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda radyasyon pnömonisi olguları bildirilmiştir.

Yeni akciğer semptomlarının görülmesi veya mevcut akciğer semptomlarında kötüleşme olması halinde, hasta yakından takip edilmeli, hızla incelemeye alınmalı ve gerektiği şekilde tedavi edilmelidir. Tanı konana kadar dosetaksel tedavisinin kesilmesi önerilir. Destekleyici tedavi yöntemlerinin erken uygulanması durumun düzelmesine yardımcı olacaktır. Dosetaksel tedavisine yeniden başlamanın sağlayacağı yarar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Dosetaksel 100 mg/m² dozda tek ajan olarak, serum transaminaz düzeyleri (ALT, AST) normal değerlerin üst sınırı'nın 1.5 katından daha yüksek ve beraberinde serum alkalen fosfataz düzeyleri normal değerlerin üst sınırı'nın 2.5 katından daha yüksek olan hastalara uygulandığında, sepsis de dahil sebeplerle toksik ölüm, ölümcül olabilecek gastrointestinal hemoraji, febril nötropeni, enfeksiyonlar, trombositopeni, stomatit ve asteni gibi ciddi yan etkilerin insidansı artmaktadır. Bu nedenle karaciğer fonksiyon test (KFT) sonuçları yüksek olan hastalarda önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m² olmalı ve KFT'leri başlangıçta ve her kür öncesi ölçülmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Serum bilirubin düzeyi normal değerlerin üstünde olan, ve/veya ALT ve AST değerleri normalin üst sınırının 3.5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkalen fosfataz değeri normalin üst sınırının 6 katından daha yüksek olan hastalara doz azaltılması önerilmez ve kesinlikle endike olmadıkça dosetaksel kullanılmamalıdır.

Mide adenokarsinomu olan hastaların tedavisi için sisplatin ve 5-florourasil kombinasyonunu değerlendiren bir pivotal çalışmada, ALT ve/veya AST değerleri normalin üst sınırının 1.5>xULN daha yüksek olup, beraberinde alkalen fosfataz değeri normalin üst sınırının >2.5xULN daha fazla olan ve bilirubin değeri normalin üst sınırının 1>ULN daha fazla olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastalarda doz ayarlaması önerilmez ve dosetaksel kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dosetakselin kombinasyon tedavileriyle ilgili veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dosetaksel tedavisi ile ilgili veri yoktur.

Sinir sistemi:

Ciddi periferik nöropati gelişimi doz azaltılmasını gerektirir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Kardiyak toksisite:

Trastuzumab ile kombinasyon halinde SANTAX almakta olan hastalarda, özellikle antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) içeren kemoterapiyi takiben kalp yetmezliği gözlenmiştir. Kalp yetmezliği orta dereceli ila şiddetli olabilmektedir ve ölümlle bağlantılı bulunmuştur (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Trastuzumab ile kombinasyon halinde SANTAX tedavisi uygulanacak hastalar yakından takip edilmelidir. Kardiyak bozukluk gelişebilecek hastaları belirlemek için kardiyak fonksiyon

tedavi sırasında takip edilmelidir (örn. Üç ayda bir). Daha detaylı bilgi için trastuzumab kısa ürün bilgilerine bakınız.

Göz hastalıkları:

Diğer taksanlarla olduğu gibi, dosetakselle tedavi edilen hastalarda da sistoid maküler ödem bildirilmiştir. Görme bozukluğu gelişen hastalara, derhal tam göz muayenesi yapılmalıdır. Sistoid maküler ödem tanısı konması halinde, dosetaksel tedavisine son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Diğer:

Hem kadın hem de erkeklerde tedavinin bitiminden en az 6 ay sonrasına kadar kontraseptif önlemler alınmalıdır.

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanım için ek uyarılar

Komplike nötropeni

Komplike nötropeni (uzun süreli nötropeni, febril nötropeni ya da enfeksiyon dahil) bulunan hastalar için G-CSF kullanılması ve dozun azaltılması düşünülmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Gastrointestinal reaksiyonlar

Nötropeni ile birlikte ya da nötropeni olmaksızın erken dönemde ortaya çıkan abdominal ağrı ve hassasiyet, ateş, diyare gibi semptomlar ciddi gastrointestinal toksisitenin erken belirtileri olabilir ve bu semptomlar vakit geçirmeksizin değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği (KKY)

Hastalar, tedavi sırasında ve takip dönemi boyunca konjestif kalp yetmezliği semptomları açısından takip edilmelidir. Nod pozitif meme kanseri için TAC rejimi ile tedavi edilen hastalarda, tedaviyi takip eden ilk yıl içinde KKY riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Lösemi

Adjuvan meme kanseri tedavisinde gecikmiş miyelodisplazi veya miyeloid lösemi hematolojik takip gerektirir.

4+ nodül bulunan hastalar

4+ nodül bulunan hastalarda gözlenen yarar, hastalısız sağkalım ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından, TAC için 4+ nodül bulunan hastalardaki pozitif yarar/risk oranı nihai analizde tam olarak belirlenmemiştir (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Yaşlı hastalar

Doksorubisin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde SANTAX kullanan >70 yaşındaki hastalara ilişkin veriler sınırlıdır.

AC-TH ve TCH rejimlerindeki yaşlı hastaların oranı sırasıyla %5.5 ve %6.6 olduğundan istenmeyen etkilerle ilgili olarak yaşa bağlı (65 yaş altı ve 65 ve üstü yaşta kişiler için) bir sonuç çıkarabilmek için bu oranlar çok sınırlıdır.

Bir prostat kanseri araştırmasında her üç haftada bir SANTAX ile tedavi edilen 333 hastadan 209'u 65 yaş veya üzerinde ve 68'inin 75 yaş üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Her üç haftada bir SANTAX ile tedavi edilen hastalarda, tırnaklarda değişiklik insidansı, 65 yaş veya üzerindeki hastalarda daha genç hastalara kıyasla $\geq\%10$ daha yüksek oranlarda görülmüştür. Ateş, diyare, anoreksi ve periferik ödem insidansı 75 yaş veya üzerindeki hastalarda 65 yaşın altındaki hastalara kıyasla $\geq\%10$ daha yüksek oranda görülmüştür.

Mide kanseri araştırmasında sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde SANTAX ile tedavi edilen 300 hastadan (çalışmanın faz III bölümünde 221 hasta ve çalışmanın faz II bölümünde 79 hasta) 74 hastanın 65 yaş veya üzerinde ve 4 hastanın 75 yaş veya üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Yaşlı hastalarda ciddi advers olay insidansı genç hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Aşağıdaki advers olayların (tüm dereceler) insidansı, 65 yaş veya üzerindeki hastalarda genç hastalara kıyasla $\geq\%10$ daha yüksek oranlarda meydana gelmiştir: letarji, stomatit, nötropenik enfeksiyon TCF ile tedavi edilen yaşlı hastalar yakından izlenmelidir.

Bu tıbbi üründe hacmin %27'si kadar etanol (alkol) vardır; örneğin her 160 mg (ortalama doz), 4100 mg alkol içerir. Bu miktar 100 ml'den az biraya eşdeğerdir.

Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir.

Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi ürünün içerdiği alkol miktarı, diğer tıbbi ürünlerin etkisinde değişikliğe neden olabilir ve hastaların araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro araştırmalarda dosetaksel metabolizmasının sitokrom P450-3A enzimlerini indükleyen, inhibe eden ya da aynı enzimlerle metabolize edilen siklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromisin ve troleandomisin gibi ilaçlardan etkilendiği görülmüştür. Dolayısıyla SANTAX ve bu ilaçlar aynı anda uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Dosetaksel yüksek oranda ($>\%95$) proteine bağlanmaktadır. Dosetakselin eşzamanlı olarak uygulanan ilaçlarla *in vivo* etkileşimi araştırılmamış olmakla birlikte, *in vitro* araştırmalarda yüksek oranda proteine bağlanan eritromisin, difenhidramin, propranolol, propafenon, fenitoin, salisilat, sulfametoksazol ve sodyum valproat gibi ilaçların dosetakselin proteine bağlanmasını etkilemedikleri görülmüştür. Ek olarak deksametazon da dosetakselin proteine bağlanmasını etkilememiştir. Dosetaksel dijitoksinin bağlanmasını etkilememiştir.

Dosetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid birlikte uygulandığında farmakokinetikleri etkilenmemiştir. Kontrolsüz tek bir çalışmadaki veriler dosetaksel ve karboplatin arasındaki etkileşimi göstermektedir. Dosetaksel ile kombine edildiğinde, karboplatin klerensi, karboplatin monoterapisi için daha önce rapor edilmiş olan verilerden yaklaşık % 50 daha yüksektir.

Dosetaksel farmakokinetiği prednison varlığında metastatik prostat kanserli hastalarda çalışılmıştır. Dosetaksel CYP3A4 ile metabolize edilir ve prednisonun CYP3A4'ü indüklediği bilinmektedir. Prednisonun dosetakselin farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

Ritonavirle kombine olarak kullanıldığında, dosetaksel toksisitesinde bir artışla uyumlu klinik olgular bildirilmiştir. Bu etkileşim, dosetakselin metabolizmasında rol oynayan başlıca izoenzim olan CYP3A4'ün ritonavir ile inhibisyonuyla ilişkilidir. 7 hastada ketokonazole yapılan farmakokinetik bir çalışmanın verilerine dayanarak, azol grubu antifungaller, ritonavir ve bazı makrolidler (klaritromisin, telitromisin) gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle kombine uygulamanın gerektiği hastalarda, dosetaksel dozunun %50 oranında azaltılması düşünülmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SANTAX gebelik sırasında kullanıldığı veya bu ilacın alınması sırasında hasta gebe kaldığı takdirde, hastaya fötusun maruz kalabileceği risk potansiyeli anlatılmalıdır. Üreme çağındaki kadınlar tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınmaları ve gebe kalmaları durumunda hekimlerini hemen bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon metodu kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi, SANTAX gebe kadınlara uygulandığında fötusa zarar verebilir. Bu nedenle dosetaksel gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Dosetaksel lipofilik bir maddedir ama SANTAX'ın anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. SANTAX'ın süt çocukları üzerinde ciddi advers reaksiyon potansiyeli bulunması nedeniyle kadınlar, dosetaksel tedavisi boyunca emzirmeyi kesmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Gebe kadınlarda yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır. Tavşan ve farelerde dosetakselin embriyotoksik ve fötotoksik olduğu ve farelerde üremeyi azalttığı bildirilmiştir.

Klinik dışı çalışmalarda dosetakselin genotoksik etkilerinin olduğu ve erkek fertilesini olumsuz yönde değiştirebileceği görülmüştür (bkz. bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Dolayısıyla da dosetaksel ile tedavi edilen erkeklerin tedavi sırasında ve tedaviyi izleyen 6 aylık süre içinde baba olmamaları ve tedavi öncesinde sperm saklanması konusunda tavsiye almaları önerilmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dosetakselin araç ve makine kullanımı üzerine yapılmış araştırma yoktur.

Bu tıbbi ürünün içeriğindeki alkol miktarı araç ve makine kullanma yeteneğini bozabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Dosetaksel uygulamasıyla ilişkili olabileceği düşünülen istenmeyen etkilerin görüldüğü hasta sayıları aşağıdadır:

Adjuvan meme kanseri

- Doksorubisin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde SANTAX alan 1276 hasta (TAX 316 çalışmasında 744 hasta ve GEICAM 9085 araştırmasında 532 hasta) (klinik açıdan önemli tedaviyle ilişkili istenmeyen etkiler sunulmaktadır).
- Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan, doksorubisin ve siklofosfamid alan ve arkasından trastuzumab ile kombine SANTAX uygulanan (AC-TH) 1068 hasta
- Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan, trastuzumab ile kombine olarak SANTAX ve karboplatin (TCH) alan 1056 hasta

Metastatik meme kanseri

- Doksorubisin ile kombine SANTAX alan 258 hasta
- Tek ajan olarak 100 mg/m² dozda SANTAX alan 1312 hasta
- Trastuzumab ile kombinasyon halinde SANTAX ile tedavi edilen 92 hasta
- Kapesitabin ile kombinasyon halinde SANTAX alan 255 hasta.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

- Tek ajan olarak 75 mg/m² dozda SANTAX alan 121 hasta.
- Sisplatin ile kombinasyon halinde SANTAX alan 406 hasta.

Prostat kanseri

Prednison veya prednisolon ile kombinasyon halinde dosetaksel alan 332 hasta (tedaviyle ilişkili, klinik olarak önemli advers olaylar sunulmuştur).

Mide adenokarsinomu

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde SANTAX alan 300 hasta (221 hasta çalışmanın faz III bölümünde ve 79 hasta çalışmanın faz II bölümünde) (tedaviyle ilişkili, klinik açıdan önemli advers olaylar sunulmuştur).

Baş ve boyun kanseri

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde SANTAX alan 174 baş ve 251 boyun kanseri hastası (tedaviyle ilişkili, klinik olarak önemli istenmeyen olaylar sunulmuştur).

Bu reaksiyonlar NCI Ortak Toksikite Kriterleri (derece 3 = G3; derece 3-4 = G3/4; derece 4 = G4) COSTART ve MedDRA terimleri kullanılarak açıklanmıştır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre verilmektedirler.

Tek başına SANTAX'ın en yaygın olarak bildirilen istenmeyen etkileri nötrojeni, (geri dönüşlü, kümülatif olmayan, taban değere dönmesi 7 gün alan ve ciddi nötrojeninin (< 500 hücre/mm³, 7 gün sürdüğü), anemi, alopesi, bulantı, kusma, stomatit, diyare ve astenidir. SANTAX diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde verildiğinde istenmeyen etkilerin şiddeti artabilir.

Trastuzumab ile kombinasyon halinde hastaların %10'undan fazlasında bildirilen istenmeyen olaylar (tüm dereceler) gösterilmektedir. Trastuzumab kombinasyonu kolunda, SANTAX monoterapisi ile karşılaştırıldığında ciddi advers olay insidansında (%31'e karşı %40) ve Derece 4 advers olay insidansında (%23'e karşı %34) artış saptanmıştır.

Kapesitabin ile kombinasyon için, antrasiklin tedavisinin başarısız kaldığı meme kanseri hastalarında yapılan bir faz III çalışmada bildirilen en yaygın görülen (\geq %5) tedaviyle ilişkili istenmeyen etkiler sunulmaktadır (bkz. kapesitabin ürün özellikleri özeti).

Bildirilen istenmeyen etkiler:

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Hipersensitivite reaksiyonları, genellikle dosetaksel infüzyonunun başlamasından sonra dakikalar içinde ortaya çıkmış ve genellikle hafif ve orta şiddette olmuştur. En sık bildirilen semptomlar sıcak basması, kaşıntılı veya kaşıntısız döküntü, göğüs darlığı, sırt ağrısı, dispne ve ateş veya titremeler olmuştur. Ağır reaksiyonlar, hipotansiyon ve/veya bronkospazm veya jeneralize döküntü/eritem ile karakterize olmuştur (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Sinir sistemi hastalıkları

Periferik nöropati meydana gelirse doz azaltılmalıdır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hafif ve orta şiddette nörosensör belirtiler, parestezi, dizestezi veya ağrı (yanma hissi de dahil) ile karakterizedir. Nöromotor hadiseler genellikle güçsüzlükle kendini gösterir.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Geri dönüşümlü deri reaksiyonları gözlenmiş ve genellikle hafif ve orta şiddette olmuştur. Reaksiyonlar, esas olarak ayaklar ve ellerde (şiddetli el ve ayak sendromunu içeren), ancak aynı zamanda kollar, yüz veya göğüste lokalize olan ve sıklıkla kaşıntılı olan erüpsiyonları içeren bir döküntüyle karakterizedir. Erüpsiyonlar genellikle dosetaksel infüzyonundan sonraki bir hafta içinde ortaya çıkmıştır. Daha ender olarak erüpsiyonlar ve ardından meydana gelen deskuamasyonlar gibi ciddi semptomlar nedeniyle tedavinin kesilmesi veya ara verilmesi gerektiği bildirilmiştir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Ciddi tırnak reaksiyonları hipo- veya hiperpigmentasyon ve bazen ağrı ve onikoliz ile birlikte görülmüştür.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

İnfüzyon yeri reaksiyonları genellikle hafif olup, hiperpigmentasyon, enflamasyon, deride kuruluk ve kızarma, filebit ve ektravazasyon ve venin şişmesi olarak ortaya çıkmıştır.

Sıvı retansiyonu periferik ödem ve daha ender olarak plevral efüzyon, asit, perikardiyal efüzyon ve kilo artışı gibi tabloları içerir. Periferik ödem genellikle alt ekstremitelerde başlamaktadır ve 3 kg veya daha fazla kilo artışı ile genelleşebilmektedir. Sıvı retansiyonu insidans ve ciddiyet açısından kümülatiftir (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

- SANTAX 100 mg/m² tek ajan

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$	Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $< 1/10$	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar (G3/4: %5.7, %1.7 oranında ölümlü sonuçlanan sepsis ve pnömoni dahil)	Nötropeni ile bağıntılı G4 enfeksiyon (G3/4: %4.6)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4:%76.4); Anemi (G3/4: % 8.9); Febril nötropeni	Trombositopeni (G4: %0.2)	
İmmün sistem bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: %5.3)		
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi		
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3: %4.1); Periferik motor nöropati (G3/4: %4); Tat alma duyusunda bozukluk (ağır %0.07)		
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (ağır G3/4: %0.7)	Kardiyak yetmezlik
Vasküler bozukluklar		Hipotansiyon; Hipertansiyon; Hemoraji	
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne (ağır %2.7)		
Gastrointestinal bozukluklar	Stomatit (G3/4: %5.3); Diyare (G3/4: %4); Bulantı (G3/4: %4); Kusma (G3/4: %3)	Konstipasyon (ağır %0.2); Abdominal ağrı (ağır %1); Gastrointestinal kanama (ağır: %0.3)	Özofajit (ağır %0.4)
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Deri reaksiyonları (G3/4: %5.9); Tırnakta değişiklikler (ağır: %2.6)		

İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (ağır %1.4)	Artralji	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Sıvı tutulması (ağır %6.5); Asteni (ağır %11.2); Ağrı.	İnfüzyon yeri reaksiyonları; Kardiyak olmayan göğüs ağrısı (ağır %0.4)	
Laboratuvar bulguları		G3/4 kan bilirubin artışı (<%5); G3/4 kan alkale fosfataz artışı (<%4); G3/4 AST artışı (<%3); G3/4 ALT artışı (<%2)	

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: G3/4 trombositopeni ile bağıntılı kanama episodları.

Sinir sistemi hastalıkları

Tek ajan olarak 100 mg/m² SANTAX ile tedavi edilen ve nörotoksisite gelişen hastaların %35.3'ünde bu olayların reversibl olduğuna dair veriler mevcuttur. Olaylar 3 ay içinde spontan olarak düzelmiştir.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Çok seyrek: araştırma sırasında geri dönüşlü olmayan bir alopesi olgusu. Kutanöz reaksiyonların %73'ü, 21 gün içinde geri dönüşlü olmuştur.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

SANTAX ile tedavi edilen hastalarda ortalama kümülatif doz 1000 mg/m², sıvı retansiyonunun düzelmesi için geçen zaman ortalama 16.4 haftadır (0-42 hafta). Orta şiddette ve ciddi sıvı retansiyonunun başlangıcı, premedikasyon alan hastalarda, premedikasyon almayan hastalara kıyasla daha geç meydana gelmektedir (medyan kümülatif doz 818.9mg/m² ve 489.7 mg/m²). Ancak tedavinin daha erken aşamalarında sıvı retansiyonu meydana gelen vakalar da bildirilmiştir.

- SANTAX 75 mg/m² tek ajan

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥1/100 ila <1/10
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar (G3/4: %5)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: %54.2); Anemi (G3/4: %10.8); Trombositopeni (G4: %1.7)	Febril nötropeni

İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (ağır değil)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %0.8)	Periferik motor nöropati (G3/4: %2.5)
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (ağır değil)
Vasküler bozukluklar		Hipotansiyon
Gastrointestinal bozukluklar	Bulanti (G3/4: %3.3); Stomatit (G3/4: %1.7); Kusma (G3/4: %0.8); Diyare (G3/4: %1.7)	Konstipasyon
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Deri reaksiyonları (G3/4: %0.8)	Tırnakta değişiklikler (ağır %0.8)
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (ağır: %12.4); Sıvı tutulması (ağır: % 0.8); Ağrı	
Laboratuvar bulguları		G3/4 kan bilirubin artışı (<%2)

- SANTAX 75 mg/m² doksorubisin ile kombine olarak

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$	Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $< 1/10$	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %7.8)		
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: %91.7); Anemi (G3/4: %9.4); Febril nötropeni; Trombositopeni (G4:%0.8)		
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4: %1.2)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		Anoreksi	

Sinir sistem bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3: %0.4)	Periferik motor nöropati (G3/4:%0.4)	
Kardiyovasküler bozukluklar		Kardiyak yetmezlik; Aritmi (ağır değil)	
Vasküler bozukluklar			Hipotansiyon
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %5); Stomatit (G3/4: %7.8); Diyare (G3/4: %6.2); Kusma (G3/4:%5); Konstipasyon		
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnakta değişiklikler (ağır: %0.4); Deri reaksiyonları (ağır değil)		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (ağır: %8.1); Sıvı tutulması (ağır: %1.2); Ağırı	İnfüzyon yeri reaksiyonu	
Laboratuvar bulguları		G3/4 Kan bilirubin artışı (<%2.5); G3/4 Kan alkale fosfataz artışı (<%2.5)	G3/4 AST artışı (<%1); G3/4 ALT artışı (<%1)

- SANTAX 75 mg/m² ve sisplatin kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥1/1000 ila <1/100
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %5.7)		
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: %51.5); Anemi (G3/4: %6.9); Trombositopeni (G4: %0.5)	Febril nötropeni	
İmmün sistem bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: %2.5)		
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi		

Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3: %3.7); Periferik motor nöropati (G3/4: %2)		
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (G3/4: %0.7)	Kalp yetmezliği
Vasküler bozukluklar		Hipotansiyon (G3/4: %0.7)	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %9.6); Kusma (G3/4: %7.6); Diyare (G3/4: %6.4); Stomatit (G3/4: %2)	Konstipasyon	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnakta değişiklikler (ağır: %0.7); Deri reaksiyonları (G3/4: %0.2)		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozukluklar	Miyalji (ağır: %0.5)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (ağır: %9.9); Sıvı tutulması (ağır: %0.7); Ateş (G3/4:%1.2)	İnfüzyon yeri reaksiyonu; Ağrı	
Laboratuvar bulguları		G3/4 kan bilirubin artışı (%2.1); G3/4 ALT artışı (%1.3)	G3/4 AST artışı (%0.5); G3/4 kan alkalın fosfataz artışı (%0.3)

- SANTAX 100 mg/m² ve trastuzumab kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥1/100 ila <1/10
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G3/4: %32); Febril nötropeni (ateş ve antibiyotik kullanımına bağlı nötropeni dahil) veya nötropenik sepsis.	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi	

Psikiyatrik bozuklukları	İnsomnia	
Sinir sistemi bozuklukları	Parestezi; Baş ağrısı; Tat alma duyusunda bozukluk; Hipoestezi	
Göz bozuklukları	Göz yaşı salgısında artış; Konjunktivit	
Kardiyak bozukluklar		Kalp yetmezliği
Vasküler bozukluklar	Lenfödem	
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Epistaksis; Faringolaringeal ağrı; Nazofarenjit; Dispne; Öksürük; Rinore	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı; Diyare; Kusma; Konstipasyon; Stomatit; Dispepsi; Abdominal ağrı	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Eritem; Döküntü; Tırnaklarda bozukluk	
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji; Artralji; Ekstremitelerde ağrı; Sırt ağrısı; Kemik ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni; Periferik ödem; Yüksek ateş; Bitkinlik; Mukoza enflamasyonu; Ağrı; İnfluenza benzeri hastalık; Göğüs ağrısı; Titremeler	Letarji (uyuşukluk)
Laboratuvar bulguları	Kilo artışı	

Kardiyak hastalıklar

SANTAX + trastuzumab alan hastaların %2.2'sinde kalp yetmezliği görülürken, yalnız SANTAX verilen hastalarda kalp yetmezliği görülmemiştir. SANTAX + trastuzumab kolunda hastaların %64'ü ve tek başına dosetaksel kolunda hastaların %55'i daha önce adjuvan tedavi olarak antrasiklin almıştır.

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tek başına dosetaksel alan hastalar ile karşılaştırıldığında (NCI-CTC kriteri kullanılarak derece 3/4 nötropeni %22'ye karşı %32) trastuzumab ve dosetakseli birlikte alan hastalarda hematolojik toksisite artmıştır. 100 mg/m²'lik dozda tek başına SANTAX'ın, en düşük kan sayımlarına bağlı olarak, hastaların % 97'sinde, %76'sı derece 4 olmak üzere, nötropeni ile sonuçlandığı bilinmekte olduğundan bu durumun gerçek değerinin altında bulunabileceğini not ediniz. Herseptin ve dosetakseli birlikte alan hastalarda (tek başına dosetaksel alan hastalar için %17'ye karşı %23) febril nötropeni/nötropenik sepsis insidansı da artmıştır.

- SANTAX 75 mg/m² ve kapesitabin kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥1/100 ila <1/10
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Oral kandidiyazis (G3/4: <%1)
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G3/4: %63); Anemi (G3/4: %10)	Trombositopeni (G3/4: %3)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %1); İştah azalması	Dehidratasyon (G3/4: %2)
Sinir sistemi bozuklukları	Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: <%1); Parestesi (G3/4: <%1)	Baş dönmesi; Baş ağrısı (G3/4: %1); Periferik nöropati
Göz bozuklukları	Gözyaşı salgısında artış	
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Boğaz ağrısı (G3/4: %2)	Dispne (%7; G3/4: %1); Öksürük (G3/4: <%1); Epistaksis (G3/4: <%1)
Gastrointestinal bozukluklar	Stomatit (G3/4: %18); Diyare (G3/4: %14); Bulantı (G3/4: %6); Kusma (G3/4: %4); Konstipasyon (G3/4: %1); Abdominal ağrı (G3/4: %2); Dispepsi	Üst abdominal ağrı; Ağız kuruluğu
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	El-ayak sendromu (G3/4: %24); Alopesi (G3/4: %6); Tırnak bozuklukları (G3/4: %2)	Dermatit; Eritematöz döküntü (G3/4: <%1); Tırnakta renk bozukluğu; Onikoliz (G3/4: %1)
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4: %2); Artralji (G3/4: %1)	Ekstremitelerde ağrı (G3/4: <%1); Sırt ağrısı (G3/4: %1)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (G3/4: %3); Pireksi (G3/4: %1); Bitkinlik/Zayıflık (G3/4: %5); Periferik ödem (G3/4: %1)	Letarji; Ağrı
Laboratuvar bulguları		Kilo kaybı; G3/4 kanda bilirubin artışı (%9)

- SANTAX 75 mg/m² ve prednison veya prednisolon kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥1/100 ila <1/10
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %3.3)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G3/4: %32); Anemi (G3/4: %4.9)	Trombositopeni (G3/4: %0.6); Febril nötropeni
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4: %0.6)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %0.6)	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %1.2); Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: %0)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0)
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0.6)
Kardiyak bozukluklar		Kardiyak sol ventrikül fonksiyonunda azalma (G3/4: %0.3)
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar		Epistaksis (G3/4: %0); Dispne (G3/4: %0.6); Öksürük (G3/4: %0)
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %2.4); Diyare (G3/4: %1.2); Stomatit/Farenjit (G3/4: %0.9); Kusma (G3/4: %1.2)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnak bozukluğu (ağır değil)	Pul pul döküntü (G3/4: <%0.3)
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Artralji (G3/4: %0.3); Miyalji (G3/4: %0.3)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Bitkinlik (G3/4: %3.9); Sıvı tutulması (ağır: %0.6)	

- Nod pozitif (TAX 316) ve nod negatif (GEICAM 9805) meme kanseri hastalarında, SANTAX 75 mg/m², doksorubisin ve siklofosamid kombinasyonunun adjuvan kullanımını (havuz analiz verileri)

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥1/1000 ila <1/100
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %2.4); Nötropenik enfeksiyon (G3/4: %2.6)		
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: %3); Nötropeni (G3/4: %59.2); Trombositopeni (G3/4: %1.6); Febril nötropeni (G3/4: Geçerli değil)		
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4: %0.6)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %1.5)		
Sinir sistemi bozuklukları	Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: %0.6); Periferik duyuşal nöropati (G3/4: <%0.1)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0)	Senkop (G3/4: %0) Nörotoksisite (G3/4: %0) Uyku hali (G3/4: %0)
Göz bozuklukları	Konjunktivit (G3/4: <%0.1)	Göz yaşı salgısında artış (G3/4: <%0.1)	
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (G3/4: %0.2)	
Vasküler bozukluklar	Sıcak basması (G3/4: %0.5)	Hipotansiyon (G3/4: %0) Flebit (G3/4: %0)	Lenfödem (G3/4: %0)
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar		Öksürük (G3/4: %0)	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %5.0); Stomatit (G3/4: %6.0); Kusma (G3/4: %4.2); Diyare (G3/4: %3.4); Konstipasyon (G3/4: %0.5)	Abdominal ağrı (G3/4: %0.4)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4: <%0.1); Deri bozuklukları (G3/4: %0.6); Tırnak bozuklukları (G3/4:		

	%0.4)		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4: %0.7); Artralji (G3/4: %0.2)		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Amenore (G3/4: Geçerli değil)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (G3/4: %10); Ateş (G3/4: Geçerli değil); Periferik ödem (G3/4: %0.2)		
Laboratuvar bulguları		Kilo artışı (G3/4: %0); Kilo kaybı (G3/4: %0.2)	

Nod pozitif (TAX 316) ve nod negatif (GEICAM 9805) meme kanseri hastalarında, SANTAX 75 mg/m², doksorubisin ve siklofosamid kombinasyonunun adjuvan kullanımına bağlı bazı advers etkilerle ilgili açıklamalar:

Sinir sistemi hastalıkları

Nod pozitif meme kanseri çalışmasında (TAX 316) kemoterapinin sonunda periferik duyuşal nöropatisi olan 84 hastanın 10'unda periferik duyuşal nöropatinin takip döneminde devam ettiği gözlenmiştir.

Kardiyak hastalıklar

TAX316 çalışmasında, TAC grubunda 26 hastada (%3.5) ve FAC grubunda 17 hastada (%2.3) konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkmıştır. Her iki grupta da bir hasta hariç diğer tüm hastalarda, KKY tanısı tedavi döneminden 30 gün sonra konulmuştur. TAC grubunda 2 hasta ve FAC grubunda 4 hasta kalp yetmezliği nedeniyle ölmüştür.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

TAX316 çalışmasında, 687 TAC hastasında ve 645 FAC hastasında, kemoterapiyi izleyen takip döneminde devam eden alopesi bildirilmiştir.

Takep döneminin sonunda, alopesinin 29 TAC hastasında (%4.2) ve 16 FAC hastasında (%2.4) devam ettiği gözlenmiştir.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

TAX316 çalışmasında kemoterapinin sonunda amenoresi olan 202 hastanın 121'inde amenorenin devam ettiği gözlenmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

TAX 316 çalışmasında, TAC grubunda kemoterapinin sonunda periferik ödemi olan 119 hastadan 19'unda, FAC grubunda periferik ödemi olan 23 hastadan 4'ünde takip döneminde periferik ödemin devam ettiği gözlemlenmiştir; öte yandan GEICAM 9805 çalışmasında

kemoterapinin sonunda lenfödemli olan 5 hastadan 4'ünde lenfödemin devam ettiği gözlemlenmiştir.

Akut lösemi / Miyelodisplastik sendrom

TAX316 çalışmasında 10 yıllık takip dönemi sonrasında, 744 TAC hastasının 4'ünde ve 736 FAC hastasının 1'inde akut lösemi bildirilmiştir. Miyelodisplastik sendrom ise, 744 TAC hastasının 2'sinde ve 736 FAC hastasının 1'inde bildirilmiştir.

GEICAM 9805 çalışmasında, 77 aylık bir medyan değeri olan takip süresinde dosataksel, doksorubisin ve siklofosamid alan 532 hastadan 1'inde (%0.2) akut lösemi görülmüştür. Florourasil, doksorubisin ve siklofosamid alan hastalarda herhangi bir olgu bildirilmemiştir. Tedavi gruplarından hiçbirinde herhangi bir hastaya miyelodisplastik sendrom tanısı konulmamıştır.

Nötropenik komplikasyonlar

Aşağıdaki tablo GEICAM çalışması - TAC grubunda G-CSF profilaksisi zorunlu hale getirildikten sonra primer uygulanan hastalarda Derece 4 nötropeni, febril nötropeni ve netropenik enfeksiyon insidansının azaldığı gösterilmektedir.

Primer G-CSF profilaksisi alan ve almayan TAC tedavisi hastalarındaki nötropenik komplikasyonlar (GEICAM 9805)

	Primer G-CSF profilaksisi almayanlar (n=111) n(%)	Primer G-CSF profilaksisi alanlar (n=421) n(%)
Nötropeni (Derece 4)	104 (93.7)	136 (32.1)
Febril nötropeni	28 (25.2)	23 (5.5)
Nötropenik enfeksiyon	14 (12.6)	21 (5.0)
Nötropenik enfeksiyon (Derece 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

- Doksorubisin ve siklofosamid uygulamasının arkasından SANTAX ile trastuzumab kombinasyonunun uygulanması olarak

Çalışmanın her hangi bir anında meydana gelen ve araştırmada uygulanan tedaviye bağlı istenmeyen olaylar (AO): Güvenlilik Popülasyonu (non-kardiyak AO ların insidansı ≥ 5 ; kardiyak olayların insidansı ≥ 1)

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$	Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nötropenisiz enfeksiyon; Enfeksiyon (G3/4: %1.9)	Nötropenik enfeksiyon (G3/4: %9.2); Rinit (G3/4: %0.1); Mutlak Nötrofil sayısı (ANC) bilinmeyen

		enfeksiyon (G3/4: %5.5)
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: %3.2) Nötropeni (G3/4: %71.3); Trombositopeni (G3/4: %1.2) Febril nötropeni (G3/4: %10.9)	
Bağışıklık sistemi bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4: %1.4)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %1.9)	
Psikiyatrik bozukluklar	İnsomnia (G3/4: %0.1)	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %1.9); Tat alma bozukluğu; Baş ağrısı (G3/4: %0.6)	Baş dönmesi (G3/4: %0.7); Periferik motor nöropati (G3/4: %0.4)
Göz bozuklukları	Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0.3)	Konjunktivit
Kardiyak bozukluklar		Sol ventrikül disfonksiyonu (G3/4: %0.5); Çarpıntı; Sinüs taşikardisi
Vasküler bozukluklar	Ateş basması	
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne (G3/4: %1.5)	Epistaksis; Öksürük (G3/4: %0.2)
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %5.3); Stomatit (G3/4: %3.0); Kusma (G3/4: %6.4) Diyare (G3/4: %5.1); Konstipasyon (G3/4: %0.9); Dispepsi (G3/4: %0.3) Abdominal ağrı (G3/4: %0.4)	Ağız kuruluğu
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnak bozuklukları; Pul pul döküntü (G3/4: %1.3)	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (G3/4: %1.4); Deri kuruluğu
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4: %4.9); Artralji (G3/4: %3.0)	Kemik ağrısı (G3/4: %0.4)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Adet kanaması düzensizliği (G3/4: %19.9)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin	Halsizlik (G3/4: %6.6); Sıvı retansiyonu (G3/4: %1.5); Ateş	Ağrı (G3/4: %0.4); Titreme;

bozukluklar	(G3/4: %0.4)	Enjeksiyon yerinde reaksiyon (G3/4: %1.4)
Laboratuvar bulguları	Kan beyaz küre sayısının azalması (G3/4: %60.2); ALT artışı (G3/4: %1.8); AST artışı (G3/4: %0.8); Kanda alkalin fosfataz yükselmesi (G3/4: %0.3); Vücut ağırlığının artışı (G3/4: %0.3)	Kanda kreatinin yükselmesi (G3/4: %0.5); Vücut ağırlığının azalması; Kanda bilirubin artışı (G3/4: %0.4)

Kardiyak hastalıklar

AC-TH alan kolda tüm semptomatik kardiyak olayların 3 yıllık kümülatif insidansı %2.36 idi (AC-T alan karşılaştırma kolunda ise %0.52 idi. Bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler). AC-TH alan koldaki KKY olaylarının (Derece 3 veya 4) 3 yıllık kümülatif insidansı %1.9 idi. (AC-T alan karşılaştırma kolunda ise %0.3 idi).

- SANTAX trastuzumab ve karboplatin ile kombine olarak

Çalışmanın her hangi bir anında meydana gelen ve araştırmada uygulanan tedaviye bağlı istenmeyen olaylar (AO): Güvenlilik Popülasyonu (non-kardiyak AO ların insidansı ≥ 5 ; kardiyak olayların insidansı ≥ 1)

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$	Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Nötropenisiz enfeksiyon (G3/4: %1.5); Nötropenik enfeksiyon (G3/4: %7.7); Rinit; Mutlak Nötrofil sayısı (ANC) bilinmeyen enfeksiyon (G3/4: %3.6)
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: %5.8) Nötropeni (G3/4: %65.9); Trombositopeni (G3/4: %5.4)	Febril nötropeni (G3/4: %9.8)
Bağışıklık sistemi bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: %2.5)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %0.5)	
Psikiyatrik bozukluklar		İnsomnia
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %0.6); Tat alma bozukluğu, Baş ağrısı (G3/4: %0.3)	Baş dönmesi (G3/4: %0.4); Periferik motor nöropati (G3/4: %0.3)

Göz bozuklukları	Gözyaşı salgısında artış	Konjunktivit
Kardiyak bozukluklar		Çarpıntı; Sinüs taşikardisi; Sol ventrikül disfonksiyonu (G3/4: %0.1)
Vasküler bozukluklar	Ateş basması	Hipotansiyon (G3/4: %0.2)
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne (G3/4: %1.7)	Epistaksis (G3/4: %0.4); Öksürük
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %4.6); Diyare (G3/4: % 4.9); Stomatit (G3/4:% 1.4); Kusma (G3/4: %3.0) Konstipasyon (G3/4: %0.6); Dispepsi (G3/4: %0.4) Abdominal ağrı (G3/4:%0.5)	Ağız kuruluğu
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnak bozuklukları; Pul pul döküntü (G3/4: %0.4)	Deri kuruluğu; Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4: %1.4); Artralji (G3/4: %1.0)	Kemik ağrısı (G3/4: %0.1)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Adet kanaması düzensizliği (G3/4: %21.4)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Halsizlik (G3/4: %6.9); Sıvı retansiyonu (G3/4: %1.4)	Ateş (G3/4: %0.3); Enjeksiyon yerinde reaksiyon (G3/4: %0.2); Ağrı; Titreme
Laboratuvar bulguları	Kan beyaz küre sayısının azalması (G3/4: %48.0); ALT artışı (G3/4: %2.4); AST artışı (G3/4: %1.0); Kanda alkalin fosfataz yükselmesi (G3/4: %0.3); Vücut ağırlığının artışı (G3/4: %0.2)	Kanda kreatinin yükselmesi (G3/4: %0.6); Kanda bilirubin artışı (G3/4: %0.4); Vücut ağırlığının azalması G3/4: %0.1)

Kardiyak hastalıklar

TCH alan kolda tüm semptomatik kardiyak olayların 3 yıllık kümülatif insidansı %1.16 idi. (AC-T alan karşılaştırma kolunda ise %0.52 idi. Bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler) TCH alan koldaki KKY olaylarının (Derece 3 veya 4) 3 yıllık kümülatif insidansı %0.4 idi. (AC-T alan karşılaştırma kolunda ise %0.3 idi).

- Mide adenokarsinomu için SANTAX 75 mg/m² ve sisplatin ve 5-florourasil kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥1/100 ila <1/10
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nötropenik enfeksiyon; Enfeksiyon (G3/4: %11.7)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: %20.9); Nötropeni (G3/4: %83.2); Trombositopeni (G3/4: % 8.8); Febril nötropeni	
İmmün sistem bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: %1.7)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %11.7)	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %8.7)	Baş dönmesi (G3/4: %2.3); Periferik motor nöropati (G3/4:%1.3)
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0)
Kulak ve iç kulak bozuklukları		Duyuma bozuklukları (G3/4: %0)
Kardiyak bozukluklar		Aritmi (G3/4:%1.0)
Gastrointestinal bozukluklar	Diyare (G3/4: %19.7); Bulantı (G3/4: %16); Stomatit (G3/4: %23.7); Kusma (G3/4: %14.3)	Konstipasyon (G3/4: %1.0); Gastrointestinal ağrı (G3/4: %1.0); Özofajit /disfaji/odinofaji (G3/4: %0.7)
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Alopesi (G3/4: %4.0)	Pul pul kaşıntılı kızarıklık (G3/4: %0.7); Tırnak bozuklukları (G3/4: %0.7); Deri soyulması (G3/4: %0)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Letarji (G3/4: %19.0); Ateş (G3/4: %2.3); Sıvı tutulması (ağır/yaşamı tehdit edici: %1)	

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

Febril nötropeni ve nötropenik enfeksiyon, G-CSF kullanımından bağımsız olarak hastaların sırasıyla %17.2 ve %13.5'inde görülmüştür. G-CSF, hastaların %19.3'ünde (siklusların %10.7'si) ikincil profilaksi için kullanılmıştır. Febril nötropeni ve nötropenik enfeksiyon

görülmeye oranları profilaktik G-CSF kullanıldığında sırasıyla %12.1 ve %3.4 ve profilaktik G-CSF olmaksızın %15.6 ve 12.9 (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Baş ve boyun kanserinde SANTAX 75 mg/m² ile sisplatin ve 5-florourasil kombinasyonu

- İndüksiyon kemoterapisi (takiben radyoterapi yapılacak) (TAX 323)

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥1/1000 ila <1/100
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4:%6.3); Nötropenik enfeksiyon		
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar		Kanser ağrısı (G3/4: %0.6)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G3/4: %76.3); Anemi (G3/4: %9.2); Trombositopeni (G3/4: %5.2)	Febril nötropeni	
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (ağır değil)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %0.6)		
Sinir sistemi bozuklukları	Tat/koku alma bozukluğu; Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %0.6)	Baş dönmesi	
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısının artışı; Konjunktivit	
Kulak ve iç kulak bozuklukları		İşitme bozukluğu	
Kardiyak bozukluklar		Miyokard iskemisi (G3/4:%1.7)	Aritmi (G3/4: %0.6)
Vasküler bozukluklar		Venöz bozukluk (G3/4: %0.6)	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %0.6); Stomatit (G3/4: %4.0); Diyare (G3/4:%2.9); Kusma (G3/4: %0.6)	Konstipasyon; Özofajit/disfaji, odinofaji (G3/4:%0.6); Abdominal ağrı; Dispepsi; Gastrointestinal	

		kanama (G3/4:%0.6)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4: %10.9)	Kaşıntılı kızarıklık; Deri kuruluğu; Deride soyulma (G3/4: %0.6)	
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji (G3/4: %0.6)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Letarji (G3/4:%3.4); Pireksi (G3/4: %0.6); Sıvı tutulması; Ödem		
Laboratuvar bulguları		Kilo artışı	

- İndüksiyon kemoterapisi (takiben kemoradyoterapi yapılacak) (TAX 324)

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$	Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $< 1/10$	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %3.6)	Nötropenik enfeksiyon	
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar		Kanser ağrısı (G3/4: %1.2)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G3/4: %83.5); Anemi (G3/4: %12.4); Trombositopeni (G3/4: %4.0); Febril nötropeni		
İmmün sistem bozuklukları			Hipersensitivite
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %12.0)		
Sinir sistemi bozuklukları	Tat/koku alma bozukluğu (G3/4: %0.4); Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %1.2)	Baş dönmesi (G3/4: %2.0); Periferik motor nöropati (G3/4: %0.4)	
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısının	Konjunktivit

		artışı	
Kulak ve iç kulak bozuklukları	İşitme bozukluğu (G3/4: %1.2)		
Kardiyak bozukluklar		Aritmi (G3/4: %2.0)	Miyokard iskemisi
Vasküler bozukluklar			Venöz bozukluk
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %13.9); Stomatit (G3/4: %20.7); Kusma (G3/4: %8.4); Diyare (G3/4: %6.8); Özofajit/disfaji, odinofaji (G3/4: %12.0); Konstipasyon (G3/4: %0.4)	Dispepsi (G3/4:%0.8); Gastrointestinal ağrı (G3/4:%1.2); Gastrointestinal kanama (G3/4:%0.4)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4: %4.0); Kaşıntılı deri döküntüsü	Deri kuruluğu; Pul pul dökülme	
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji (G3/4: %0.4)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Letarji (G3/4:% 4.0); Pireksi (G3/4: %3.6); Sıvı tutulması (G3/4: %1.2); Ödem (G3/4: %1.2)		
Laboratuvar bulguları	Kilo azalması		Kilo artışı

Pazarlama-sonrası deneyim

Benign, malign veya türü belirtilmemiş neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Dosetaksin diğer kemoterapi ajanları ve/veya radyoterapi ile birlikte kullanımı ile ilgili çok seyrek olarak akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom olguları bildirilmiştir.

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

Kemik iliği supresyonu ve diğer hematolojik istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Sıklıkla sepsis veya çoklu organ hasarı ile birlikte yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bazen ölümcül olan anaflaktik şok vakaları rapor edilmiştir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çoğunlukla dehidratasyon, kusma ve pnömoninin eşlik ettiği hiponatremi vakaları bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Dosetaksel uygulamasıyla seyrek olarak konvülsiyon veya geçici bilinç kaybı olguları gözlenmiştir. Bu reaksiyonlar bazen ilacın infüzyonu sırasında görülmektedir.

Göz hastalıkları

Tipik olarak ilaç infüzyonu sırasında gözlenen ve hipersensitivite reaksiyonları ile ilgili olarak ortaya çıkan seyrek geçici görme bozukluğu vakaları (parlama, parlayan ışıklar, skotom) bildirilmiştir. İnfüzyonun sonlandırılması ile geri dönüşümlüdürler. Konjunktivitli veya konjunktivitsiz gözyaşı salgısı durumları, aşırı gözyaşı ile sonuçlanan gözyaşı kanalı obstrüksiyonu durumları seyrek olarak bildirilmiştir.

Diğer taksanlarla olduğu gibi, dosetakselle tedavi edilen hastalarda sistoid maküler ödem olguları bildirilmiştir.

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek olarak miyokard infarktüsü vakaları bildirilmiştir.

Vasküler hastalıklar

Seyrek olarak venöz tromboembolik olaylar bildirilmiştir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek olarak ototoksisite, duyma bozuklukları ve/veya duyma kaybı olguları bildirilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Akut solunum güçlüğü sendromu ve interstisyel pnömoni/pnömonit, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibrosis ve solunum yetmezliği seyrek olarak bildirilmiştir ve ölümle sonuçlanabilir. Birlikte radyoterapi alan hastalarda seyrek olarak radyasyon pnömonisi vakaları bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Gastrointestinal olayların ender bir sonucu olarak dehidratasyon, gastrointestinal perforasyon, iskemik kolit, kolit ve nötropenik enterokolit bildirilmiştir. Seyrek olarak ileus ve barsak obstrüksiyonu olguları bildirilmiştir.

Hepato-biliyer hastalıklar

Daha önceden karaciğer bozukluğu olan hastalarda bazen öldürücü olan çok seyrek hepatit olguları bildirilmiştir.

Deri ve deri altı dokusu hastalıklar

Dosetaksel ile çok seyrek olarak erythema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi kutanöz lupus eritematozus ve büllü eritem olguları bildirilmiştir. Bazı durumlarda eşlik eden faktörlerin bu etkilerin gelişmesine katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür. Dosetaksel ile skloderma benzeri değişiklikler periferik lenfödemden önce meydana geldiği rapor edilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Böbrek bozukluğu ve böbrek yetersizliği bildirilmiştir; bu olguların %20'sinde eşzamanlı nefrotoksik ilaç uygulaması ve gastrointestinal bozukluklar gibi akut böbrek yetersizliği risk faktörleri bulunmamaktadır.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Radyasyon hatırlama fenomeni seyrek olarak bildirilmiştir. Sıvı retansiyonuna oligüri veya hipotansiyon akut atakları eşlik etmemiştir. Dehidratasyon ve pulmoner ödem seyrek olarak bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz vakaları çok az sayıda bildirilmiştir. SANTAX aşırı dozu için bilinen bir antidot yoktur. Aşırı doz verilmesi halinde, hasta hayati fonksiyonlarının yakından izlenebileceği ve gerektiğinde destek tedavinin uygulanabileceği özel bir üniteye tutulmalıdır. Beklenen aşırı doz komplikasyonları: kemik iliği supresyonu, periferik nörotoksisite ve mukoza iltihabıdır.

Aşırı doz tespit edilirse, hastalara mümkün olduğu kadar çabuk şekilde terapötik dozda G-CSF tedavisi verilmelidir. Diğer semptomatik tedbirler, gerektiği şekilde uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar
ATC Kodu: L01CD02

Etki mekanizması

Dosetaksel yaşamsal mitotik hücre fonksiyonları için gerekli olan mikrotübül ağı bozmak suretiyle etki yaptığı *in vitro* olarak gösterilmiş olan bir antineoplastik ajandır. Dosetaksel tubulinin stabil mikrotübüller olarak toplanmasını teşvik ederken, aynı zamanda bunların dağılmasını da inhibe eder. Bu sayede serbest tubulinin önemli ölçüde azalmasına neden olur. Dosetaksel'in mikrotübüllere bağlanması, bağlanmış mikrotübüllerdeki protofilament sayısını değiştirmez.

Dosetaksel'in farelerdeki ve insanlardaki çeşitli tümör hücreleri dizilerine ve klonojen tayinlerde yeni eksize edilmiş tümör hücrelerine karşı *in vitro* olarak sitotoksik olduğu tespit edilmiştir.

Dosetaksel yüksek intraselüler konsantrasyonlara ulaşır, burada uzun süre kalır. Buna ek olarak, dosetaksel'in birçok ilaca direnç gösteren gen tarafından kodlanan p-glikoproteinini fazla miktarda açığa çıkaran hücre dizilerinin bazıları üzerinde aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Dosetaksel'in *in vivo* olarak fare ve insan greftli ilerlemiş tümörlerde deneysel olarak antitümör aktivitesinin geniş olduğu gösterilmiştir.

Klinik Çalışmalar

Meme kanseri

Adjuvan meme kanseri

- SANTAX ile doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonu

Opere edilebilir, nod-pozitif meme kanseri olan hastalar (TAX 316)

Çok merkezli, açık etiketli, randomize olan bu çalışmadan elde edilen veriler, SANTAX'ın opere edilebilir lenf düğümü-pozitif meme kanseri ve KPS \geq 80 olan, 18 ve 70 yaş arasındaki hastaların adjuvan tedavisi için kullanılmasını desteklemektedir.

Genel olarak, çalışma sonuçları TAC ile FAC'a kıyasla olumlu bir risk yarar oranı elde edildiğini ortaya koymaktadır.

Kemoterapi almaya uygun, opere edilebilir nod-negatif meme kanseri olan hastalar (GEICAM 9805)

Çok merkezli, açık etiketli, randomize olan bu çalışmadan elde edilen veriler SANTAX'ın opere edilebilir nod-negatif meme kanserli hastalarda adjuvan tedavide kullanılmasını desteklemektedir.

- Doksorubisin ve sisklofosfamid uygulamasını takiben trastuzumab ile kombine halde SANTAX uygulanması veya SANTAX ile trastuzumab ve karboplatin kombinasyonu

Dosetakselin trastuzumab ile kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği, opere edilebilir HER2-pozitif meme kanseri olan ve tümörlerinden HER2 aşırı ekspresyonu bulunan hastaların adjuvan tedavisinde incelenmiştir. Çalışmaya toplam 3222 hasta randomize edilmiştir ve bunlardan 3174 tanesi AC-T, AC-TH veya TCH rejimlerinden biriyle tedavi edilmiştir.

Medyan takip süresi olarak 36 ayda yapılan ikinci ara analizin sonuçları, ister antrasiklin temelli (AC-TH), ister antrasiklin temelli olmayan (TCH) HER2-pozitif opere edilebilir meme kanserli hastalar için adjuvan tedavi rejimlerinin bir parçası olarak SANTAX ve trastuzumab aynı zamanda uygulanmasının hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımı, kontrol koluyla (AC-T) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olarak uzattığını göstermiştir.

Metastatik meme kanseri

- SANTAX ile doksorubisin kombinasyonu

Bir büyük Faz III çalışmada, daha önce tedavi almamış, metastazlı 429 hastada, dosetaksel ile (75 mg/m^2) kombinasyon halinde (AT kolu) doksorubisin (50 mg/m^2) ile siklofosfamid (600 mg/m^2) (AC kolu) kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Her iki rejim de 3 haftada bir uygulanmıştır.

- Medyan progresyon süresi, AT kolunda, AC koluna göre (31.9 hafta, CI %95: 27.4-36.0) önemli ölçüde uzundu (37.3 hafta, CI %95: 33.4-42.1). $p = 0.0138$. Progresyona kadar geçen süre AT kolunda AC koluna göre belirgin olarak uzundu.
- Genel yanıt oranı AT kolunda (%59.3 CI %95: 52.8-65.9) AC koluna göre (%46.5, CI %95: 39.8-53.2) önemli ölçüde yüksekti. $p = 0.009$.
- SANTAX tek ajan olarak

İki randomize Faz III karşılaştırmalı çalışmaya, bir alkilleyici ajanla tedavisi başarısız olmuş 326, antrasiklinle tedavisi başarısız olmuş 392 metastatik meme kanseri hastası alınmış, hastalara önerilen dozda dosetaksel, yani 100 mg/m^2 , üç haftada bir verilmiştir.

Alkilleyici ajan tedavisi başarısız olmuş hastalarda dosetaksel doksorubisin ile karşılaştırılmıştır (75 mg/m², üç haftada bir). Genel sağkalımı (dosetaksel 15 ay, doksorubisin 14 ay, p=0.38) veya progresyona kadar geçen süreyi (dosetaksel 27 hafta, doksorubisin 23 hafta, p=0.53) etkilemeksizin, dosetaksel yanıt oranını (%52'ye karşı %37, p= 0.01) arttırmış ve yanıt süresini kısaltmıştır (12 haftaya karşı 23 hafta, p=0.007).

Antrasiklin tedavisi başarısız olan hastalarda dosetaksel Mitomisin C ve Vinblastin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır (12 mg/m², 6 haftada bir ve 6 mg/m², 3 haftada bir). Dosetaksel yanıt oranını arttırmış (%33'e karşı %12 p< 0.0001), progresyona kadar geçen süreyi uzatmış (19 haftaya karşı 11 hafta, p= 0.0004) ve genel sağkalımı uzatmıştır (11 aya 9 ay, p=0.01).

- **SANTAX ile trastuzumab kombinasyonu**

Trastuzumab ile kombinasyon halinde SANTAX, HER2-pozitif ve daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış metastatik meme kanseri olan hastaların tedavisi için araştırılmıştır. Yüz seksen altı hasta trastuzumab ile birlikte ya da tek başına SANTAX (100 mg/m²) almak üzere randomize edilmiştir: hastaların %60'ı daha önce antrasiklin bazı adjuvan kemoterapi almıştır. SANTAX + trastuzumab, daha önce adjuvan antrasiklin almış olan ya da almamış olan hastalarda etkili bulunmuştur.

- **SANTAX ve kapesitabin kombinasyonu**

Bir randomize, çok merkezli, kontrollü faz III klinik çalışmadan elde edilen veriler, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri olan hastaların bir antrasiklini de içeren sitotoksik kemoterapinin başarısız kalmasından sonraki tedavisi için dosetaksel ve kapesitabin kombinasyonunun kullanımını desteklemektedir.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

- **Daha önce, beraberinde radyoterapi ile veya tek başına kemoterapi alan hastalarda**

Bir Faz III çalışmada daha önce kemoterapi almış hastalarda, progresyona kadar geçen süre (12.3 hafta ya 7 hafta) ve genel sağkalım 75 mg/m² dosetaksel alan hastalarda en iyi destekleyici bakıma (BSC) kıyasla önemli ölçüde uzundu.

- **Daha önce kemoterapi uygulanmamış hastalarda SANTAX platin kombinasyonu**

Bir Faz III çalışmada, rezeke edilemeyen IIIB veya IV NSCLC olan ve bu hastalık için daha önce kemoterapi almamış 1218 hasta, her 3 haftada bir 1 saatlik infüzyon olarak SANTAX (T) 75 mg/m² ve sisplatin (Cis) 75 mg/m² veya her 3 haftada bir SANTAX (T) 75 mg/m² ve karboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml·dakika) veya 1, 8, 15, 22. günlerde 6-10 dakika süreyle uygulanan vinorelbin (V) 25 mg/m² ve ardından her 4 haftada bir tekrarlanan siklusların 1. günü uygulanan sisplatin 100 mg/m² (Vcis) almak üzere 3 kola randomize edilmiştir.

Genel Yanıt Oranı, TCis grubunda (n=408) %31.6, VCis gurubunda (n=404) %24.5 (Risk Oranı: %7.1 [%95 CI: 0.7; 13.5]) olarak bulunmuştur.

Prostat kanseri

Prednizon veya prednizolon ile kombinasyon halinde SANTAX'ın hormona refrakter metastatik prostat kanseri olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği, randomize, çok merkezli bir Faz III çalışmada değerlendirilmiştir.

Her üç haftada bir dosetaksel alan hastalar, mitoksantron ile tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun genel sağkalım göstermiştir. Haftalık dosetaksel kolunda sağkalımda görülen artış mitoksantron kontrol koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

SANTAX'ın üç haftada bir uygulanmasına göre her hafta uygulanması ile daha iyi güvenlik profili verildiği gerçeğine dayanarak SANTAX'ı her hafta alan hastaların yarar sağlaması da mümkündür.

Mide adenokarsinomu

SANTAX'ın gastroözofageal bileşke adenokarsinomu dahil olmak üzere metastatik mide adenokarsinomu olan, daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış hastaların tedavisinde güvenilirlik ve etkililiğini değerlendirmek amacıyla çok merkezli, açık etiketli, randomize bir çalışma yürütülmüştür. KPS>70 olan toplam 445 hasta, sisplatin (C) (75 mg/m², 1. günde) ve 5-florourasil (F) (5 gün süreyle günde 750 mg/m²) ya da sisplatin (100 mg/m², 1. günde) ve 5-florourasil (5 gün süreyle günde 1000 mg/m²) ile kombinasyon halinde SANTAX (T) (75 mg/m², 1. günde) ile tedavi edilmiştir.

Genel sağkalım da, mortalite riskinde %22.7 oranında bir azalmayla TCF kolu lehine anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur (p=0.0201).

Baş ve boyun kanseri

- Radyoterapiden önce uygulanan indüksiyon kemoterapisi (TAX323)

Skuamöz hücreli baş boyun kanseri (SCCHN) olan hastaların indüksiyon tedavisinde dosetakselin güvenliliği ve etkililiği, çok merkezli, açık-etiketli, randomize bir faz III çalışmada incelenmiştir (TAX323).

Bu çalışmadaki primer sonlanım noktası olan ilerleme görülmeyen sağkalım (PFS), PF koluna kıyasla, TPF kolunda anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur. p = 0.0042 (medyan ilerleme görülmeyen sağkalım sırasıyla 8.3 ay ve 11.4 aydır). Genel medyan takip süresi 33.7 aydır. Medyan genel sağkalım da PF koluyla karşılaştırıldığında, TPF kolu lehinde anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur (Medyan genel sağkalım (OS) sırasıyla 14.5 ay ve 18.6 aydır). Mortalite riskindeki azalma % 28 dir, p = 0.0128.

TPF ile tedavi edilen hastaların global sağlık skoru PF ile tedavi edilenlere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük bozulma göstermiştir (p = 0.01, EORTC QLQ-C30 skalası kullanılmıştır).

- Kemoradyoterapiyi takiben uygulanan indüksiyon tedavisi (TAX324)

Lokal ileri, skuamöz hücreli baş-boyun kanseri (SCCHN) olan hastaların indüksiyon tedavisinde dosetakselin güvenliliği ve etkililiği, çok merkezli, açık-etiketli, randomize bir faz III çalışmada incelenmiştir (TAX324).

Bu çalışmada etkililikle ilgili primer sonlanım noktası olan genel sağkalım (OS) PF'ye kıyasla, dosetaksel içeren rejim ile anlamlı ölçüde daha uzun (log-rank testi, $p=0.0058$) bulunmuştur (Medyan genel sağkalım sırasıyla 30.1 ay ve 70.6 ay olarak saptanmıştır). PF'ye kıyasla mortalite riskindeki düşüş oranı % 30'dur. Sekonder sonlanım noktası ilerleme görülmeyen sağkalım'dır ve ilerleme veya ölüm açısından riskte %29 oranında düşüş gözlenmiştir. Medyan ilerleme görülmeyen sağkalım açısından 22 aylık bir düzelme saptanmıştır (TPF için 35.5 ay, PF için 13.1 ay). Bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlıdır (log-rank testi, $p=0.004$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Dosetakselin'in farmakokinetik özellikleri kanser hastalarında 20-115 mg/m² dozlarda Faz I çalışmalarda değerlendirilmiştir. Dosetaksel'in kinetik profili doza bağlı değildir ve üç bölmeli farmakokinetik modele uygundur. Yarılanma süreleri α fazı için 4, β fazı için 36 ve γ fazı için 11.1 saattir. Bu son faz kısmen dosetakselin periferik kompartmanlardan yavaş çıkışına bağlıdır.

Dağılım:

100 mg/m² dozun 1 saatlik infüzyonunu takiben, ortalama en yüksek plazma seviyesi 3.7 µg/ml ve buna uyan EAA 4.6 h. µg/ml'dir. Toplam vücut klerensi ve sabit durum dağılım hacmi ortalama değerleri sırasıyla 21 L/h/m² ve 113 L'dir. Total vücut klerensinin bireyler arası farklılığı yaklaşık %50'dir. Dosetaksel %95'in üzerinde bir oranda proteine bağlanır.

Biyotransformasyon:

C¹⁴ dosetaksel ile bir çalışma üç kanser hastasında gerçekleştirilmiştir. Dosetaksel, tert-butilester grubunun sitokrom P450 aracılı oksidatif metabolizmaya uğramıştır (bir majör inaktif metabolit ve üç minör inaktif metabolit halinde ve de çok az bir kısmı değişmeden metabolize olmuştur).

Eliminasyon:

C¹⁴ dosetaksel ile bir çalışma üç kanser hastasında gerçekleştirilmiştir. Dosetaksel, tert-butilester grubunun sitokrom P450 aracılı oksidatif metabolizmasının ardından hem idrarla hem feçeste atılmıştır. 7 gün içinde üriner ve fekal atılımı, uygulanan radyoaktivitenin sırasıyla %6 ve %75'idir. Feçeste atılan radyoaktivitenin yaklaşık %80'i ilk 48 saatte, bir majör inaktif metabolit ve üç minör inaktif metabolit halinde ve de çok az bir kısmı değişmeden atılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Popülasyon farmakokinetiği

Dosetaksel alan 577 hastada bir popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Model tarafından tahmin edilen farmakokinetik parametreler Faz 1. araştırmalarında tahmin edilenlere çok yakındır. Dosetaksel farmakokinetiği hastanın yaşı ve cinsiyeti ile değişmemiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Klinik kimya verilerinin hafif ile orta düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğunu düşündüğü az sayıda hastada (n=23) (ALT; AST normal değerinin üst sınırının ≥ 1.5 misli, beraberinde alkalen fosfataz normalin üst sınırının ≥ 2.5 misli), total klerens ortalama %27 azalmıştır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Sıvı retansiyonu

Dosetakselin klerensi hafif ve orta şiddette sıvı retansiyonu olan hastalarda değişmemiştir. Ciddi sıvı retansiyonu olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

Kombine kullanımı

Doksorubisin ile etkileşimi

Kombinasyon olarak kullanıldığında dosetaksel, doksorubisin klerensi ve doksorubisinolün (doksorubisinin bir metaboliti) plazma seviyesini etkilememiştir. Dosetaksel, doksorubisin ve siklofosamid birlikte uygulandığında farmakokinetikleri etkilenmemiştir.

Kapesitabin ile etkileşimi

Kapesitabinin dosetakselin farmakokinetiği ve dosetakselin kapesitabinin farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendiren faz I araştırma, kapesitabinin dosetakselin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını (C_{max} ve EAA) ve dosetakselin ana kapesitabinin metaboliti 5'-DFUR'un farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Sisplatin ile etkileşimi

Sisplatin kombinasyon tedavisinde dosetaksel'in klerensi monoterapiyi takiben gözlenen ile benzer bulunmuştur. SANTAX infüzyonundan kısa süre sonra uygulanan sisplatinin farmakokinetik profili tek başına sisplatin ile gözlenene benzerdir.

Sisplatin ve 5-florourasil ile etkileşimi

Solid tümörleri olan 12 hastada dosetaksel, sisplatin ve 5-florourasilin kombine kullanımı, bu tıbbi ürünlerin herhangi birinin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Prednizon ve deksametazon ile etkileşimi

Prednizonun standart deksametazon premedikasyonu ile uygulanan dosetakselin farmakokinetiği üzerindeki etkisi 42 hastada incelenmiştir.

Prednizon ile etkileşimi

Prednizonun, standart deksametazon premedikasyonu ile uygulanan dosetakselin farmakokinetiği üzerindeki etkisi 42 hastada araştırılmıştır. Prednizonun dosetakselin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Dosetakselin karsinojenik potansiyeli araştırılmamıştır.

Dosetakselin CHO-K1 hücrelerinde *in vitro* mikronukleus ve kromozom aberasyon testlerinde ve farelerde *in vivo* mikronukleus testlerinde mutajenik olduğu görülmüştür. Ancak, Ames testinde veya CHO/HGPRT gen mutasyon testinde mutajenite göstermemiştir. Bu sonuçlar dosetakselin farmakolojik aktivitesiyle uyumludur.

Kemirgen toksisite çalışmalarında gözlenen testisler üzerindeki advers etkileri dosetakselin erkek fertilitasını etkileyebileceğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidröz
Makrogol 300
Polisorbat 80
Etanol (%96)

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6.'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon : 24 ay

Açılmış flakon:

2-8°C ve 25°C'de ışık korumalı ya da ışık koruması olmaksızın 28 gün süreyle stabildir.
Tıbbi ürün çoklu kullanıma uygundur.

Seyreltme sonrasında: Dosetaksel infüzyonluk çözelti aşırı doymuş bir çözeltidir, dolayısıyla zaman içinde kristalize olabilir / çökelti oluşturabilir. İnfüzyonluk çözelti, kullanımdan önce görsel olarak çökelti bakımından dikkatlice incelenmelidir. Çözelti berrak değilse ya da çökelti gözlenmesi durumunda çözelti artık kullanılmamalı ve hemen atılmalıdır.

Kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi, %5'lik Glukoz veya %9'luk Sodyum klorür (0.30 mg/ml ve 0.74 mg/ml) içinde ışıktan koruyarak 2°C ila 8°C'de ve ışık koruması olmaksızın 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat süresince gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan ilaç hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa saklama zamanı ve şartları kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Tıbbi ürün: 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için ambalajında saklayınız.

Açılmış olan steril ürünün saklanması için bölüm 6.3. Raf ömrü'ne bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tıpalı berrak, Tip I cam ve gri floropolimer kaplı halobütil kauçuk tıpalarla kapatılır. Flakonlar, alüminyum döner kapaklar ile mühürlenir.

Ambalaj boyutu: 20 mg /2 ml'lik 1 flakon, 5 flakon, 10 flakon

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Dosetaksel infüzyonluk çözelti aşırı doymuş bir çözeltidir, dolayısıyla zaman içinde kristalize olabilir / çökelti oluşturabilir. SANTAX konsantre infüzyonluk çözeltisi kullanılarak hazırlanan infüzyon çözeltisi, kullanımdan önce görsel olarak çökelti bakımından dikkatlice

incelenmelidir. Çözelti berrak değilse ya da çökelti gözlenmesi durumunda çözelti artık kullanılmamalı ve hemen atılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan ilaç hemen kullanılmalıdır.

Kullanımdan önce inceleme:

Tüm parenteral ilaçlarla olduğu gibi, SANTAX konsantre infüzyonluk çözelti, kullanımdan önce çözeltinin ve kabın izin verdiği ölçüde görsel olarak partiküller ve renk değişimi açısından incelenmelidir, çökelti içeren çözeltiler imha edilmelidir.

İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanması:

- SANTAX konsantresi, kullanılmadan önce seyreltilmelidir.
- İnfüzyon çözeltileri % 0.9 sodyum klorür ya da % 5 glukoz ile hazırlanmalı ve intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.
- Eğer flakonlar buzdolabında saklanmış ise, gerekli flakon sayısı kullanmadan önce 25°C'de 5 dakika bekletilmelidir.
- Gereken hacim, doğrudan flakondan çekilebilir.
- Hastaya uygulanacak dozu elde etmek için birden fazla flakon gerekebilir. Hasta için gerekli doz temelinde (mg olarak), iğnesi olan ölçekli şırıngalar kullanarak uygun sayıda flakondan 10 mg/ml dosetaksel içeren uygun miktarı çekin. Örneğin 140 mg dosetaksel dozu, 14 ml dosetaksel infüzyonluk çözelti konsantresi gerektirecektir.
- SANTAX konsantresinin gereken hacmi, infüzyonluk % 0.9 sodyum klorür ya da % 5 glukoz çözeltisi içeren 250 ml'lik infüzyon torbası ya da şişesine tek bir enjeksiyon (bir iğne ile) yoluyla enjekte edilmelidir.
- 200 mg'dan fazla dosetaksel dozu gerekiyorsa, daha büyük hacimli infüzyon aracı kullanılmalıdır, böylece 0.74 mg/ml'lik dosetaksel konsantrasyonu aşılmaz.
- İnfüzyon torbasını ya da şişesini manuel olarak köpük oluşumunu engellemek için hafifçe ters çevirme ve kontrollü bir şekilde yapılan döndürme ile karıştırılmalıdır. Çözelti hazırlama ve hastaya uygulamak için nakliye sırasında sallama ya da kuvvetli çalkalama yapılmamalıdır.
- Hazırlanan dosetaksel infüzyon çözeltisi 4 saat stabildir ve saklama ile 1 saatlik IV infüzyon süresi de dahil olmak üzere bu 4 saat içinde kullanılmalıdır. İnfüzyon, oda sıcaklığı (25°C'nin altında) ile normal ışıklandırma koşulları altında aseptik olarak uygulanmalıdır.
- SANTAX konsantre infüzyonluk çözeltisi kullanılarak hazırlanan infüzyon çözeltisi, kullanımdan önce görsel olarak çökelti bakımından incelenmelidir. Çözelti berrak değilse ya da çökelti gözlenmesi durumunda çözelti hemen atılmalıdır.
- Mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır.

SANTAX konsantresinin plastisize PVC ekipmanıyla ya da infüzyonluk çözelti hazırlanmasında kullanılan cihazlarla temas etmesi önerilmez. Hastaların, PVC infüzyon torbaları ya da setlerinden sızabilecek plastisize DEHP'ye (di-2-etilheksil ftalat) maruz kalma düzeylerini en aza indirmek için bitmiş SANTAX infüzyonluk dilüsyon şişelerde ya da plastik torbalarda (polipropilen, polyolefin) saklanmalı ve polietilen kaplı uygulama setleri yoluyla uygulanmalıdır.

İnfüzyonluk çözeltinin çökeltme olasılığını en aza indirmek için, tavsiye edilen torbalar kullanılmalıdır. Cam şişelerin kullanılması tavsiye edilmez.

Sulandırılmış çözeltinin pH ve ozmolalitesi:

- %5 Glukozda 0.3 mg/ml: pH ~3.6; 517 mOsm/kg
- %0.9 NaCl'de 0.74 mg/ml: pH ~3.3 – 3.6; 849 mOsm/kg

Antineoplastik ajanların güvenli şekilde kullanılması için kılavuzlar:

Sitotoksik preparatlar, hamile personel tarafından ele alınmamalıdır. İlacı, eğitilmiş personel seyreltmelidir. Bu işlem, özel bir alanda yapılmalıdır. Çalışma yüzeyi tek kullanımlık plastik altlı absorban kağıt ile kaplanmalıdır.

Uygun koruyucu eldivenler, maskeler ve giysiler kullanılmalıdır. Deri ve mukoz membranların ilaç ile temas etmemesi için önlemler alınmalıdır; etkilenen bölge su ve sabun ile yıkanmalıdır. Yanlışlıkla göze temas etmesi durumunda, gözler hemen bol miktarda su ile yıkanmalıdır.

Tüm şırıngalarda ve setlerde Luer-lock ayarlarını kullanın. Geniş delikli iğneler, basıncı ve olası aerosol oluşumunu azaltmaları nedeniyle önerilir. Aerosoller ayrıca iğnenin havasının alınmasıyla da önlenir.

Kullanılmamış olan içerikler imha edilmelidir. Seyreltilmiş SANTAX'ın imhasında uygun dikkat ve önlemlere uyulmalıdır. Kullanılmamış ürün ya da kontamine materyaller, yüksek riskli atık torbasına konulmalıdır. Kesici nesnelere (iğneler, şırıngalar, flakonlar vb.) uygun sağlam bir kaba konulmalıdır. Bu atıkları toplayan ve imha eden personel, ilgili risk konusunda bilgilendirilmelidir. Kullanılmamış ürün ya da atık maddeleri, sitotoksik ajanlar için geçerli olan standart prosedürlere uygun şekilde imha edilmelidir. Artan ilaç çözeltisi, bol miktarda su altında doğrudan kanalizasyona akıtılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilir. Tıbbi ürün çoklu kullanıma uygundur, bölüm 6.3. Raf ömrü'ne bakınız.

Geçimlilik:

Bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Uygulama:

SANTAX sadece intravenöz kullanım içindir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mh. Şehit Şakir Elkovan Cd. N:2
34750 Kadıköy - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

136/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

Ruhsat tarihi: 08.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
