KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOCETER TEC 20 mg I.V. infüzyon çözeltisi içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 ml çözelti için

Etkin madde:

Dosetaksel	20 mg

Yardımcı madde:

Susuz etanol	0,500 ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi içeren flakon

Açık sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

DOCETER TEC antrasiklin ve siklofosfamid ile 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).

DOCETER TEC 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.

www.ilac101.com

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

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

DOCETER TEC 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.

DOCETER TEC 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 DOCETER TEC, rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri bulunan, bu hastalık için daha önce kemoterapi almamış hastaların tedavisinde endikedir.

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

Over kanseri

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

DOCETER TEC platine sensitif veya platine refrakter nüks over kanserlerinde endikedir.

www.ilac101.com

Baş-boyun kanseri

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

Prostat kanseri

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

Mide adenokarsinomu

DOCETER TEC, 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 DOCETER TEC 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).

DOCETER TEC 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

www.ilac101.com

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-DH (A: Adriamicin [doksorubisin]; C: siklofosfamid; D: DOCETER TEC [dosetaksel]; H: Herceptin [TRASTUZUMAB]): AC (Siklus I - 4): doksorubisin (A) 60 mg/m^2, takiben siklofosfamid (C) 600 mg/m^2, üç hafta arayla (4 kür olarak) uygulanır. DH (Siklus 5 - 8): doksetaksel (D) 100 mg/m^2 üç hafta arayla, (4 kür olarak) uygulanır ve aşağıdaki progama 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.

- DCH (D: DOCETER TEC [dosetaksel]; C: karboplatin; H: Herceptin [TRASTUZUMAB]): DCH (Siklus I - 6): dosetaksel (D) 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

-Siklus2-6:

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

www.ilac101.com

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 DOCETER TEC dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan 100 mg/m^2'dir. Doksorubisinle (50 mg/m^2) kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m^2'dir.

Trastuzumab ile kombinasyon halinde önerilen dosetaksel dozu, üç haftada bir 100 mg/m^2 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 bilgisine bakınız.

Kapesitabin ile kombinasyon halinde, önerilen dosetaksel dozu üç haftada bir 75 mg/m^2 olup, kapesitabin 1250 mg/m^2 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 kısa ürün bilgisine 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/m^2 ve hemen ardından 30-60 dakika süreyle sisplatin 75 mg/m^2 şeklindedir. Önceki platin-bazlı kemoterapinin başarısız kalmasından sonraki tedavi için, önerilen dozaj, tek ajan olarak 75 mg/m^2'dir.

Over kanseri

Tavsiye edilen DOCETER TEC dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan 100 mg/m^2'dir. Platin grubu ile kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m^2'dir.

www.ilac101.com

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/m^2'dir. Febril nötropeni ve enfeksiyon insidansının azaltmak amacıyla, her kürün 5. gününden başlayarak 10 gün süreyle, oral florokinolon veya eşdeğeri intravenöz antibiyotiklerin verilmesi önerilir.

Prostat kanseri

Tavsiye edilen DOCETER TEC dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan 75 mg/m^2'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/m^2, ardından 1 ila 3 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m^2 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/m^2 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 DOCETER TEC tedavisinin en önemli kısmını oluşturur. DOCETER TEC nötrofil sayısı en az 1500 hücre/mm^3 oluncaya kadar verilmemelidir.

DOCETER TEC tedavisi sırasında febril nötropeni, ağır nötropeni (bir haftadan fazla bir süreyle nötrofil <500 hücre/mm^3), ağır veya kümülatif deri reaksiyonları veya ciddi periferik nöropati görülen hastalarda DOCETER TEC dozu 100 mg/m^2'den 75 mg/m^2'ye veya 75 mg/m^2'den 60 mg/m^2'ye düşürülür. Hastada bu reaksiyonlar 60 mg/m^2 dozda da meydana gelmeye devam ederse, tedavi kesilmelidir.

www.ilac101.com

Meme kanseri için adjuvan tedavi

Meme kanseri için adjuvan tedavide dosetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid (DAC: D: DOCETER TEC [dosetaksel]; A: Adriamisin [doksorubisin]; C: siklofosfamid) alan hastalarda primer G-CSF profilaksisi düşünülmelidir. Febril nötropeni ve/veya nötropenik enfeksiyon yaşayan hastalarda takip eden sikluslarda aldıkları DOCETER TEC dozu 60 mg/m^{2}' ye düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Derece 3 ya da 4 stomatit bulunan hastalarda uygulanan doz 60 mg/m^{2}'ye düşürülmelidir.

Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan adjuvan tedavi olarak AC-DH veya DCH alan hastalarda febril nötropeni episodu veya infeksiyon yaşanması durumunda, bu hastaların sonraki sikluslarda profilaktik olarak G-CSF alması gerekir. İkinci bir febril nötropeni veya enfeksiyon episodu için hastaların profilaktik G-CSF kullanmaya devam etmesi ve DOCETER TEC dozunun (AC-DH rejiminde) 100 mg /m^{2}'den 75 mg/m^{2}'ye: (DCH rejiminde) 75 mg /m^{2}'den 60 mg/m^{2}'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-DH rejiminde) 100 mg /m^{2}'den 75 mg/m^{2}'ye; (DCH rejiminde) 75 mg/m^{2}'den 60 mg/m^{2}'ye düşürülmesi gerekir.

Sisplatin ile kombinasyonda

Başlangıç olarak sisplatin ile kombinasyon halinde dosetaksel 75 mg/m^{2} doz uygulanan ve önceki tedavi kürü sırasında nadir trombosit sayısı <25000 hücre/mm^{3} (sisplatin ile) olan hastalar için ya da febril nötropeni yaşayan hastalarda veya ciddi non-hematolojik toksisiteleri olan hastalarda, sonraki sikluslarda dosetaksel dozajı 65 mg/m^{2}'ye düşürülmelidir. Sisplatin dozaj ayarlamaları için, ürünün kısa ürün bilgisine bakınız.

www.ilac101.com

Kapesitabin ile kombinasyonda

- Dosetaksel ile kombine edildiğinde kapesitabin doz modifikasyonları için kapasitabinin kısa ürün bilgilerine bakınız.
- Bir sonraki DOCETER TEC/kapesitabin tedavisi sırasında devam eden bir Derece 2 toksisitesinin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0-1'e gerileyinceye değin geciktiriniz ve orijinal dozun %100'ü oranında devam ediniz.
- Tedavi uygulaması sırasında herhangi bir zamanda bir Derece 2 toksisitesinin ikinci kez geliştiği ya da bir Derece 3 toksisitesinin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0-1'e gerileyinceye değin geciktiriniz ve sonra DOCETER TEC 55 mg/m^2 ile devam ediniz.
- Daha sonra görülen herhangi bir toksisite ya da herhangi bir Derece 4 toksisite için, DOCETER TEC dozunu kesiniz.

Trastuzumab doz modifikasyonları için, kısa ürün bilgisine 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/m^2'den 60 mg/m^2'ye azaltılmalıdır. Daha sonra komplike nötropeni epizodlarının görülmesi gelmesi halinde, dosetaksel dozu 60 mg/m^2'den 45 mg/m^2'ye azaltılmalıdır. Derece 4 trombositopeni durumunda, dosetaksel dozu 75 mg/m^2'den 60 mg/m^2'ye azaltılmalıdır. Nötrofiller > 1.500 hücre/mm^3 düzeyine ve trombositler > 100.000 hücre/mm^3 düzeyine ulaşıncaya 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 DOCETER TEC ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal toksisiteler için önerilen doz değişiklikleri:

www.ilac101.com

Toksisite	Doz ayarlaması
Diyare derece 3	İlk epizod: 5-FU dozunu %20 oranında azaltın. İkinci epizod: daha sonra DOCETER TEC dozunu %20 oranında azaltın.
Diyare derece 4	İlk epizod: DOCETER TEC 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: DOCETER TEC dozunu %20 oranında azaltın.
Stomatit derece 4	İlk epizod: daha sonraki tüm sikluslarda yalnızca 5-FU'yu kesin. İkinci epizod: DOCETER TEC dozunu %20 oranında azaltın.

Sisplatin ve florourasil doz ayarlamaları için, ürünlere ait kısa ürün bilgisine 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

DOCETER TEC 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/m^2 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/m^2'dir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Serum bilirubin düzeyi normal değerin üstünde olan ve/veya ALT ve AST değerleri normalin üst sınırının 3.5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkali fosfataz değeri normalin üst sınırının 6 katından daha yüksek olan hastalara doz azaltılması önerilmez ve kesinlikle endike olmadıkça dosetaksel kullanılmamalıdır.

www.ilac101.com

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 DOCETER TEC 'in nazofaringeal karsinomadaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. DOCETER TEC 'in 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.

Geriyatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetiği esas alınarak yaşlılarda kullanıma ilişkin özel bir talimat bulunmamaktadır.

Kapesitabin ile kombinasyonda 60 yaş ve üstü hastalar için, kapesitabinin başlangıç dozunun %75'e düşürülmesi önerilmektedir. (Kapesitabin kullanma talimatına bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

Dosetaksel veya polisorbat 80 ile formüle edilen diğer ilaçlara karşı hipersensitivite reaksiyonları göstermiş olan hastalarda DOCETER TEC kontrendikedir.

Dosetaksel nötrofil sayısı < 1500 hücre/mm^3 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.

www.ilac101.com

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) DOCETER TEC 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 $\geq$ 1500 hücre/mm^3 düzeyine çıkıncaya kadar hastalar DOCETER TEC ile tedavi edilmemelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Dosetaksel tedavisi sırasında karşılaşılan ağır nötropeni vakalarında (<500 hücre/mm^3, 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 (DCF) ile tedavi edilen hastalarda, hastalar profilaktik G-CSF aldığında febril nötropeni ve/veya nötropenik enfeksiyon daha düşük oranlarda görülmüştür. Komplike nötropeni (febril nötropeni, sürekli nötropeni veya nötropenik enfeksiyon) riskini hafifletmek için, DCF ile tedavi edilen hastalar profilaktik G-CSF almalıdır. DCF alan hastalar yakından izlenmelidir (Bkz 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.8 İstenmeyen etkiler)

Doksorubisin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde dosetaksel (DAC) ile tedavi edilen hastalara, primer G-CSF profilaksisi uygulandığında febril nötropeni ve/veya nötropenik enfeksiyon daha düşük oranlarda oluşmuştur. DAC ile adjuvan tedavi alan meme kanseri hastalannda nötropeni komplikasyonlan (febril nötropeni, uzamış nötropeni veya nötropenik enfeksiyon) riskini hafifletmek için primer G-GSF profilaksisi düşünülmelidir. DAC alan hastalar yakından

www.ilac101.com

izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.8 istenmeyen etkiler).

Hipersensitivite reaksiyonları:

Hastalar hipersensitivite reaksiyonları açısından, özellikle birinci ve ikinci kürlerde yakından izlenmelidir. DOCETER TEC 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 DOCETER TEC infüzyonuna derhal son verilmeli ve agresif tedavi uygulanmalıdır. Ağır hipersensitivite reaksiyonları görülmüş olan hastalar DOCETER TEC 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:

Ölümle 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. Tam konana kadar dosetaksel tedavisinin kesilmesi önerilir. Destekleyici tedavi yöntemlerinin erken uygulanması durumun

www.ilac101.com

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 değerin üstünde olan ve/veya ALT ve AST değerleri normalin üst sınırının 3.5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkali 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 kombinasyonu değerlendirilen bir pivotal çalışmada, ALT ve/veya AST değerleri normalin üst sınırının >1.5 x ULN daha yüksek olup, beraberinde alkalen fosfataz değeri normalin üst sınırının >2.5xULN daha fazla olan ve bilirubin değeri normalin üst sınırının >1 x 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).

www.ilac101.com

Kardiyak toksisite:

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

Trastuzumab ile kombinasyon halinde DOCETER TEC 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 hastalar derhal tam göz muayenesi yapılmalıdır.

Sistoid maküler ödem tanısı konması halinde, dosetaksel tedavisine hemen 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.

www.ilac101.com

Konjestif kalp yetmezliği (KKY)

Hastalar, tedavi sırasında ve takip dönemi boyunca konjestif kalp yetmezliği semptomları açısından takip edilmelidir. Nod pozitif meme kanseri için DAC 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, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından, DAC 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 dosetaksel kullanan >70 yaşındaki hastalara ilişkin veriler sınırlıdır.

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

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

Mide kanseri araştırmasında sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel 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

www.ilac101.com

olay insidansı genç hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Aşağıdaki advers olayların (tüm dereceler) insidansı, 65 yaş veya üzerindeki hastalarda genç hastalara kıyasla ≥ %10 daha yüksek oranlarda meydana gelmiştir: letarji, stomatit, nötropenik enfeksiyon. DCF ile tedavi edilen yaşlı hastalar yakından izlenmelidir.

Bu tıbbi üründe hacmin %50'si kadar etanol (alkol) vardır; örneğin her 1 ml'lik flakonda 395 mg (0.5 ml) içerir. Bu miktar 10 ml bira veya 4 ml şaraptaki alkole 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

İn vitro araştırmalarda dosetaksel metabolizmasının sitokom P450-3A enzimlerini indükleyen, inhibe eden ya da aynı enzimlerle metabolize edilen siklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromisin ve troleandomisin gibi ilaçlardan etkilendiği görülmüştür.

Dolayısıyla DOCETER TEC ve bu ilaçlar aynı anda uygulandıklarında dikkatli olunmalıdır.

Dosetaksel yüksek oranda (>%95) proteine bağlanmaktadır. Dosetakselin eşzamanlı olarak uygulanan ilaçlarla *in vivo* etkileşimi araştırılmamış olmakla birlikte, yüksek oranda proteine bağlanan eritromisin, difenhidramin, propanolol, 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.

www.ilac101.com

Dosetaksel farmakokinetiği prednison varlığında metastatik prostat kanserli hastalarda çalışılmıştır. Dosetaksel CYP3A4 ile metabolize edilir ve prednisonun CYP3A4'ü indüklediği bilinmektedir. Prednisonun dosetakselin farmakokinetiği üzerinde istatiksel 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 ketokonazolle 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 potensiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DOCETER TEC 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 DOCETER TEC gebe kadınlara uygulandığında fetusa zarar verebilir. Bu nedenle dosetaksel gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Dosetaksel lipofilik bir maddedir ama DOCETER TEC'in anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. DOCETER TEC'in süt çocukları üzerinde ciddi

www.ilac101.com

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 fetotoksik olduğu ve farelerde üremeyi azalttığı bildirilmiştir.

Klinik dışı çalışmalarda dosetakselin genotoksik etkilerinin olduğu ve erkek fertilitesini 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 veya 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 dosetaksel 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 trastuzamab ile kombine dosetaksel uygulanan (AC-DH) 1068 hasta
- Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan, trastuzamab ile kombine olarak dosetaksel ve karboplatin (DCH) alan 1056 hasta

www.ilac101.com

Metastatik meme kanseri

- Doksorubisin ile kombine dosetaksel alan 258 hasta
- Tek ajan olarak 100 mg/m^2 dozda dosetaksel alan 1312 hasta
- Trastuzumab ile kombinasyon halinde dosetaksel ile tedavi edilen 92 hasta
- Kapesitabin ile kombinasyon halinde dosetaksel alan 255 hasta.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

- Tek ajan olarak 75 mg/m^2 dozda dosetaksel alan 121 hasta
- Sisplatin ile kombinasyon halinde dosetaksel 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 dosetaksel alan 300 hasta (221 hasta çalışmanın faz III bölümünde ve 79 hasta çalışmanın faz II bölümünde) hasta (tedaviyle ilişkili, klinik açıdan önemli advers olaylar sunulmuştur).

Baş ve boyun kanseri

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

Bu reaksiyonlar NCI Ortak Toksisite Kriterleri (derece 3 = G3; derece 3-4 = G3/4; derece 4 = G4) COSTART ve MedDRA terimleri kullanılarak açıklanmıştır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000, <1/100); nadir (≥1/10.000, <1/1000); çok nadir (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda, yan etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre verilmektedirler.

Tek başına dosetakselin en yaygın olarak bildirilen istenmeyen etkileri nötropeni, (geri dönüşlü, kümülatif olmayan, taban değere dönmesi 7 gün alan ve ciddi nötropeninin(<500 hücre/mm^3) 7 gün sürdüğü), anemi, alopesi, bulantı, kusma,

www.ilac101.com

stomatit, diyare ve astenidir. Dosetaksel 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, dosetaksel 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 (≥ % 5) tedaviyle ilişkili istenmeyen etkiler sunulmaktadır. (bkz. kapesitabin ürün özellikleri özeti)

Bildirilen istenmeyen etkiler:

Bağışıklık 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 doku 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

www.ilac101.com

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 genelikle hafiftir ve hiperpigmantasyon, enflamasyon, deride kuruluk ve kızarma, filebit ve ekstravazasyon 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).

- Dosetaksel 100 mg/m^2 tek ajan

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	Enfeksiyonlar (G3/4: %5.7 , % 1.7 oranında ölümle sonuçlanan sepsis ve pnömoni dahil);	Nötropeni ile bağıntılı G4 enfeksiyon (G3/4: % 4.6)	
Kan ve lenf sistemi hastalıklar	Nötropeni (G4: %76.4); Anemi (G3/4: %8.9); Febril nötropeni	Trombositopeni (G4: % 0.2)	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite (G3/4:% 5.3)		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi		
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyusal nöropati (G3: %4.1); Periferik motor nöropati (G3/4: %4);		

www.ilac101.com

	Tat alma duyusunda bozukluk (ağır % 0.07)		
Kardiyovasküler hastalıklar		Aritmi (ağır G3/4: %0.7)	Kardiyak yetmezlik
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon; Hipertansiyon Hemoraji	
Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar	Dispne (ağır % 2.7).		
Gastrointestinal hastalıklar	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 derialtı doku hastalıkları	Alopesi; Deri reaksiyonları (G3/4: % 5.9); Tırnakta değişiklikler (ağır % 2.6).		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji (ağır % 1.4)	Artralji	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Sıvı tutulması (ağır:% 6.5); Asteni (ağır % 11.2); Ağrı.	İnfüzyon yeri reaksiyonları; Kardiyak olmayan göğüs ağrısı (ağır % 0.4)	
Araştırmalar		G3/4 kan bilirubin artışı (<%5); G3/4 kan alkalen 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 dosetaksel ile tedavi edilen ve nörotoksisite gelişen hastaların %35.3'ünde bu olayların reversibl olduğuna dair veriler mevcuttur. Olaylar 3 ay içinde spontan olarak düzelmiştir.

www.ilac101.com

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda ortalama kümülatif doz 1000 mg/ m^2, 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 818.9 mg/m^2 ve 489.7 mg/ m^2). Ancak tedavinin daha erken aşamalarında sıvı retansiyonu meydana gelen vakalar da bildirilmiştir.

- Dosetaksel 75 mg/m^2 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 lenf sistemi hastalıklar	Nötropeni (G4: %54.2); Anemi (G3/4: %10.8); Trombositopeni (G4: %1.7)	Febril nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite (ağır değil)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyusal nöropati (G3/4: %0.8);	Periferik motor nöropati (G3/4: %2.5)
Kardiyovasküler hastalıklar		Aritmi (ağır değil)
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon;
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı (G3/4: % 3.3); Stomatit (G3/4:% 1.7); Kusma (G3/4: % 0.8). Diyare (G3/4: % 1.7);	Konstipasyon

www.ilac101.com

Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi; Deri reaksiyonları (G3/4: % 0.8);	Tırnakta değişiklikler (ağır % 0.8)
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Miyalji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni (ağır % 12.4); Sıvı tutulması (ağır:% 0.8); Ağrı.	
Araştırmalar		G3/4 kan bilirubin artışı (<%2);

- Dosetaksel 75 mg/m^2 doksorubisin 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	Enfeksiyonlar (G3/4: %7.8)		
Kan ve lenf sistemi hastalıklar	Nötropeni (G4: %91.7); Anemi (G3/4: %9.4); Febril nötropeni; Trombositopeni (G4: %0.8)		
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite (G3/4:% 1.2)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Anoreksi	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyusal nöropati (G3: %0.4)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0.4)	
Kardiyovasküler hastalıklar		Kardiyak yetmezlik; Aritmi (ağır değil)	
Vasküler hastalıklar			Hipotansiyon
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı (G3/4: % 5); Stomatit (G3/4:% 7.8); Diyare (G3/4: % 6.2); Kusma (G3/4: % 5); Konstipasyon		
Deri ve deri altı doku	Alopesi;		

www.ilac101.com

hastalıkları	Tırnakta değişiklikler (ağır % 0.4). Deri reaksiyonları (ağır değil)		
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Miyalji	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni (ağır % 8.1); Sıvı tutulması (ağır:% 1.2); Ağrı.	İnfüzyon yeri reaksiyonu	
Araştırmalar		G3/4 kan bilirubin artışı (<%2.5); G3/4 kan alkalen fosfataz artışı (<%2.5);	G3/4 AST artışı (<%1); G3/4 ALT artışı (< %1).

- Dosetaksel 75 mg/m^2 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	Enfeksiyonlar (G3/4: %5.7)		
Kan ve lenf sistemi hastalıklar	Nötropeni (G4: %51.5); Anemi (G3/4: %6.9); Trombositopeni (G4: %0.5)	Febril nötropeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite (G3/4:% 2.5)		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi		
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyusal nöropati (G3: %3.7); Periferik motor nöropati (G3/4: %2)		
Kardiyovasküler hastalıklar		Aritmi (G3/4: % 0.7)	Kalp yetmezliği
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon (G3/4:%0.7)	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı (G3/4: % 9.6); Kusma (G3/4: % 7.6)	Konstipasyon	

www.ilac101.com

	Diyare (G3/4: % 6.4) Stomatit (G3/4: % 2);		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi; Tırnakta değişiklikler (ağır % 0.7) Deri reaksiyonları (G3/4: % 0.2)		
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Miyalji (ağır % 0.5)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni (ağır % 9.9); Sıvı tutulması (ağır:% 0.7); Ateş (G3/4: % 1.2)	İnfüzyon yeri reaksiyonu; Ağrı	
Araştırmalar		G3/4 kan bilirubin artışı (%2.1); G3/4 ALT artışı (%1.3).	G3/4 AST artışı (%0.5); G3/4 kan alkalin fosfataz artışı (% 0.3)

- Dosetaksel 100 mg/m^2 ve trastuzumab kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen Etkiler** **≥ 1/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler** **≥ 1/100 ila < 1/10**
Kan ve lenf sistemi hastalıklar	Nötropeni (G3/4: %32) Febril nötropeni (ateş ve antibiyotik kullanımına bağlı nötropeni dahil) veya nötropenik sepsis.	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi	
Psikiyatrik hastalıklar	İnsomnia	
Sinir sistemi hastalıkları	Parestezi; Baş ağrısı; Tat alma duyusunda bozukluk; Hipoestezi	
Göz hastalıkları	Göz yaşı salgısında artış; Konjunktivit	
Kardiyak hastalıklar		Kalp yetmezliği
Vasküler hastalıklar	Lenfödem	
Solunum, göğüs hastalıkları, mediastinal hastalıklar	Epistaksis; Faringolaringeal ağrı; Nazofarenjit; Dispne; Öksürük; Rinore	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı; Diyare; Kusma; Konstipasyon; Stomatit;	

www.ilac101.com

	Dispepsi; Abdominal ağrı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi; Eritem; Döküntü; Tırnaklarda bozukluk	
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Miyalji; Artralji; Ekstremitelerde ağrı; Sırt ağrısı; Kemik ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni; Periferik ödem; Yüksek ateş; Bitkinlik; Mukoza enflamasyonu; Ağrı; İnfluenza benzeri hastalık; Göğüs ağrısı; Titremeler	Letarji (uyuşukluk)
Araştırmalar	Kilo artışı	

Kardiyak hastalıklar

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

Kan ve lenf 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/m^2'lik dozda tek başına Dosetaksel'in, en düşük kan sayımlarına bağlı olarak, hastaların % 97'sinde, % 76 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.

- Dosetaksel 75 mg/m^2 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 lenf sistemi hastalıklar	Nötropeni (G3/4: %63); Anemi (G3/4: %10)	Trombositopeni (G3/4: %3)
Metabolizma ve beslenme	Anoreksi (G3/4: %1);	Dehidratasyon (G3/4: %2)

www.ilac101.com

hastalıkları	İştah azalması	
Sinir sistemi hastalıkları	Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: < %1); Parestezi (G3/4: < %1)	Baş dönmesi; Baş ağrısı (G3/4: %1); Periferik nöropati
Göz hastalıkları	Gözyaşı salgısında artış	
Solunum, göğüs hastalıkları, mediastinal hastalıklar	Boğaz ağrısı (G3/4: %2)	Dispne (%7; G3/4: %1); Öksürük (G3/4: <%1); Epistaksis (G3/4:< %1).
Gastrointestinal hastalıklar	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 doku hastalıkları	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).
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Miyalji (G3/4: %2); Artralji (G3/4: %1)	Ekstremitede ağrı (G3/4: <%1); Sırt ağrısı (G3/4: %1).
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni (G3/4: %3); Pireksi (G3/4: %1); Bitkinlik/Zayıflık (G3/4: %5); Periferik ödem (G3/4: %1)	Letarji; Ağrı
Araştırmalar		Kilo kaybı G3/4 kan bilirubin artışı (<%9)

- Dosetaksel 75 mg/m^2 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	Enfeksiyon (G3/4: % 3.3)	

www.ilac101.com

enfestasyonlar		
Kan ve lenf sistemi hastalıklar	Nötropeni (G3/4: %3 2); Anemi (G3/4: % 4.9)	Trombositopeni (G3/4: %3) Febril nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite (G3/4: % 0.6)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 0.6)	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyusal nöropati (G3/4: %1.2); Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: %0)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0)
Göz hastalıkları		Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0.6)
Kardiyak hastalıklar		Kardiyak sol ventrikül fonksiyonunda azalma (G3/4: %0.3).
Solunum, göğüs hastalıkları, mediastinal hastalıklar		Epistaksis (G3/4: %0) Dispne (G3/4: %0.6); Öksürük (G3/4: %0).
Gastrointestinal hastalıklar	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 doku hastalıları	Alopesi Tırnak bozukluğu (ağır değil)	Pul pul döküntü (G3/4: <%0.3)
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Artralji (G3/4: %0.3); Miyalji (G3/4: %0.3)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Bitkinlik (G3/4: %3.9); Sıvı tutulması (ağır % 0.6)	

- Nod pozitif (TAX 316) ve nod negatif (GEICAM 9805) meme kanseri hastalarında Dosetaksel 75 mg/m^2, doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonunun adjuvan kullanımı (havuz analiz verileri)

www.ilac101.com

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 lenf sistemi hastalıklar	Anemi (G3/4: %3); Nötropeni (G3/4: %59.2); Trombositopeni (G3/4: %1.6); Febril nötropeni (G3/4: Geçerli değil)		
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite (G3/4:% 0.6)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 1.5)		
Sinir sistemi hastalıkları	Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: %0.6); Periferik duyusal 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 hastalıkları	Konjunktivit (G3/4: <% 0.1)	Göz yaşı salgısında artış (G3/4: <%0.1);	
Kardiyovasküler hastalıklar		Aritmi (G3/4: % 0.2)	
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması (G3/4: %0.5)	Hipotansiyon (G3/4: % 0) Flebit (G3/4: %0)	Lenfödem (G3/4: %0)
Solunum, göğüs hastalıkları, mediastinal hastalıklar		Öksürük (G3/4: %0)	
Gastrointestinal hastalıklar	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 doku hastalıkları	Alopesi (G3/4:< %0.1); Deri bozuklukları (G3/4: %		

www.ilac101.com

	0.6) Tırnak bozuklukları (G3/4:% 0.4)		
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	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 hastalıklar	Asteni (G3/4:% 10); Ateş (G3/4: Geçerli değil); Periferik ödem (G3/4:% 0.2)		
Araştırmalar		Kilo artışı (G3/4: %0); Kilo kaybı (G3/4: %0.2)	

Nod pozitif (TAX 316) ve nod negatif (GEICAM 9805) meme kanseri hastalarında, Dosetaksel 75 mg/m^2, doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonunun adjuvan kullanımına bağlı bazı advers etkilerle ilgili açıklamalar:

Sinir sistemi hastalıkları

Nod pozitif meme kanseri çalışmasında (TAX316) kemoterapinin sonunda periferik duyusal nöropatisi olan 84 hastanın 10'unda periferik duyusal nöropatinin takip döneminde devam ettiği gözlenmiştir.

Kardiyak hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

TAX 316 çalışmasında 687 DAC hastasında ve 645 FAC hastasında, kemoterapiyi izleyen takip döneminde devam eden alopesi bildirilmiştir.

www.ilac101.com

Takip döneminin sonunda, alopesinin 29 DAC 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 l2l'inde amenorenin devam ettiği gözlenmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

TAX 316 çalışmasında, DAC grubunda kemoterapinin sonunda periferik ödemi olan 119 hastadan l9'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

TAX 316 çalışmasında 10 yıllık takip dönemi sonrasında, 744 DAC hastasının 4'ünde ve 736 FAC hastasının l'inde akut lösemi bildirilmiştir. Miyelodisplastik sendrom ise,744 DAC hastasının 2'sinde ve 736 FAC hastasının l'inde bildirilmiştir.

GEICAM 9805 çalışmasında, 77 aylık bir medyan değeri olan takip süresinde dosataksel, doksorubisin ve siklofosfamid alan 532 hastadan 1'inde (%0,2) akut lösemi görülmüştür. Florourasil, doksorubisin ve siklofosfamid alan hastalarda herhangi bir olgu bildirilmemiştir. Tedavi gruplarından hiçbirinde herhangi bir hastaya miyelodisplastik sendrom tanısı konulmamıştır.

Nötropenik komplikasyonlar

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

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

www.ilac101.com

	Primer G-CSF profilaksisi almavanlar (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 siklofosfamid uygulamasının arkasından Dosetaksel ile trastuzumab kombinasyonun uygulanması olarak

Çalışmanın herhangi 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 ≥ 1/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 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 lenf sistemi hastalıklar	Anemi (G3/4: % 3.2); Nötropeni (G3/4: %71.3); Trombositopeni (G3/4: %1.2); Febril nötropeni (G3/4: %10.9)	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite (G3/4: % 1.4)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 1.9)	
Psikiyatrik hastalıklar	İnsomnia (G3/4: %0.1)	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyusal nöropati (G3/4: %1.9); Tat alma bozukluğu,	Baş dönmesi (G3/4: %0.7); Periferik motor nöropati (G3/4: %0.4)

www.ilac101.com

	Baş ağrısı (G3/4: %0.6)	
Göz hastalıkları	Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0.3)	Konjunktivit
Kardiyak hastalıklar		Sol ventrikül disfonksiyonu (G3/4: %0.5); Çarpıntı; Sinüs taşikardisi
Vasküler hastalıklar	Ateş basması	
Solunum, göğüs hastalıkları, mediastinal hastalıklar	Dispne (G3/4: %1.5)	Epistaksis ; Öksürük (G3/4: %0.2)
Gastrointestinal hastalıklar	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)	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi Tırnak bozuklukları; Pul pul döküntü (G3/4: %1.3)	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (G3/4: %1.4); Deri kuruluğu
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	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 hastalıklar	Halsizlik (G3/4: %6.6); Sıvı retansiyonu (G3/4: %1.5); Ateş (G3/4: %0.4)	Ağrı (G3/4: %0.4); Titreme; Enjeksiyon yerinde reaksiyon (G3/4: %1.4)
Araştırmalar	Kan beyaz küre sayısının azalması (G3/4: %60.2); ALT artışı (G3/4: %1.8); AST artışı (G3/4: %0.8); Kanda alkalen 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)

www.ilac101.com

Kardiyak hastalıklar

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

- Dosetaksel trastuzumab ve karboplatin ile kombine olarak

Çalışmanın herhangi 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 ≥ 1/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 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 lenf sistemi hastalıklar	Anemi (G3/4: % 5.8); Nötropeni (G3/4: %65.9); Trombositopeni (G3/4: %5.4);	Febril nötropeni (G3/4: %9.8)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite (G3/4: % 2.5)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 0.5)	
Psikiyatrik hastalıklar		İnsomnia
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyusal 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)

www.ilac101.com

Göz hastalıkları	Gözyaşı salgısında artış	Konjunktivit
Kardiyak hastalıklar		Çarpıntı; Sinüs taşikardisi; Sol ventrikül disfonksiyonu (G3/4: %0.1);
Vasküler hastalıklar	Ateş basması	Hipotansiyon (G3/4: %0.2)
Solunum, göğüs hastalıkları, mediastinal hastalıklar	Dispne (G3/4: %1.7)	Epistaksis (G3/4: %0.4) Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	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 doku hastalıkları	Alopesi Tırnak bozuklukları; Pul pul döküntü (G3/4: %0.4)	Deri kuruluğu; Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	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 hastalıklar	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
Araştırmalar	Kan beyaz küre sayısının azalması (G3/4: %48.0); ALT artışı (G3/4: %2.4); AST artışı (G3/4: %1.0); Kanda alkalen fosfataz yükselmesi (G3/4: %0.3); Vücut ağırlığının artışı (G3/4:	Kanda kreatinin yükselmesi (G3/4: %0.6); Kanda bilirubin artışı (G3/4: %0.4); Vücut ağırlığının azalması (G3/4: %0.1)

www.ilac101.com

	%0.2)	

Kardiyak hastalıklar

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

- Mide adenokarsinomu için Dosetaksel 75 mg/m^2 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 lenf sistemi hastalıklar	Anemi (G3/4: % 20.9); Nötropeni (G3/4: %83.2); Trombositopeni (G3/4: %8.8); Febril nötropeni	
Bağışıklı sistemi hastalıkları	Hipersensitivite (G3/4: % 1.7)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 11.7)	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyusal nöropati (G3/4: %8.7)	Baş dönmesi (G3/4: %2.3); Periferik motor nöropati (G3/4: %1.3)
Göz hastalıkları		Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0)
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Duyma bozuklukları (G3/4: %0)
Kardiyak hastalıklar		Aritmi (G3/4: % 1.0);
Gastrointestinal hastalıklar	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 (%8.0, G3/4: %0.7)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi (G3/4: %4.0);	Pul pul kaşıntılı kızarıklık (G3/4: %0.7);

www.ilac101.com

		Tırnak bozuklukları (G3/4: %0.7); Deri soyulması (G3/4: %0)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Letarji (G3/4: %19.0); Ateş (G3/4: %2.3); Sıvı tutulması (ağır/yaşamı tehdit edici %1)	

Kan ve lenf 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 görülme oranları profilaktik G-CSF kullanıldığında sırasıyla % 12.1 ve % 3.4 ve profilaktik G-CSF olmaksızın % 15.6 ve 12.9'dur (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Baş ve boyun kanserinde Dosetaksel 75 mg/m^2 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 lenf sistemi hastalıklar	Nötropeni (G3/4: %76.3); Anemi (G3/4: %9.2); Trombositopeni (G3/4: %5.2);	Febril nötropeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite (ağır değil)	

www.ilac101.com

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 0.6)		
Sinir sistemi hastalıkları	Tat /koku alma bozukluğu; Periferik duyusal nöropati (G3: %0.6)	Baş dönmesi	
Göz hastalıkları		Gözyaşı salgısının artışı Konjunktivit	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		İşitme bozukluğu	
Kardiyak hastalıklar		Miyokard iskemisi (G3/4: %1.7)	Aritmi (G3/4: % 0.6)
Vasküler hastalıklar		Venöz bozukluk (G3/4: %0.6)	
Gastrointestinal hastalıklar	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 doku hastalıkları	Alopesi (G3/4: %10.9);	Kaşıntılı kızarıklık; Deri kuruluğu; Deride soyulma (G3/4:% 0.6)	
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Miyalji (G3/4:% 0.6)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Letarji (G3/4:% 3.4); Pireksi (G3/4: %0.6); Sıvı tutulması; Ödem:		
Araştırmalar		Kilo artışı	

www.ilac101.com

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

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: %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 lenf sistemi hastalıklar	Nötropeni (G3/4: %83.5); Anemi (G3/4: %12.4); Trombositopeni (G3/4: %4.0); Febril nötropeni		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 12.0)		
Sinir sistemi hastalıkları	Tat /koku alma bozukluğu (G3/4: %0.4); Periferik duyusal nöropati (G3/4: %1.2)	Baş dönmesi (G3/4: %2.0) Periferik motor nöropati (G3/4: %0.4)	
Göz hastalıkları		Gözyaşı salgısının artışı	Konjunktivit
Kulak ve iç kulak hastalıkları	İşitme bozukluğu (G3/4: %1.2)		
Kardiyak hastalıklar		Aritmi (G3/4: % 2.0)	Miyokard iskemisi
Vasküler hastalıklar			Venöz bozukluk
Gastrointestinal hastalıklar	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 doku	Alopesi (G3/4: %4.0);	Deri kuruluğu;	

www.ilac101.com

hastalıkları	Kaşıntılı deri döküntüsü	Pul pul dökülme	
Kas iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Miyalji (G3/4:% 0.4)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Letarji (G3/4:% 4.0); Pireksi (G3/4: %3.6); Sıvı tutulması (G3/4: %1.2); Ödem (G3/4: %1.2)		
Araştırmalar	Kilo azalması		Kilo artışı

Pazarlama-sonrası deneyim

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

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bazen ölümcül olan anaflaktik şok vakaları rapor edilmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıklar

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.

www.ilac101.com

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 hastalılar

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 hastahklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

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

www.ilac101.com

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

www.ilac101.com

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC Kodu: L01CD02

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ilaçlar

Etki mekanizması

Dosetaksel yaşamsal mitotik hücresel fonksiyonlar için gerekli olan mikrotübüler 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 hücresi dizilerine ve klonojen tayinlerde yeni eksize edilmiş tümör hücrelerine karşı in vitro olarak sitotoksik olduğu tespit edilmiştir.

Dosetaksel yüksek intraselüler konsantrasyonlara ulaşıp, 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

- Dosetaksel ile doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonu

www.ilac101.com

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

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

Genel olarak, çalışma sonuçları DAC 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 Dosetaksel'in opere edilebilir nod-negatif meme kanserli hastalarda adjuvan tedavide kullanılmasını desteklemektedir.

- Doksorubisin ve siklofosfamid uygulamasını takiben trastuzumab ile kombine halde Dosetaksel uygulanması veya Dosetaksel 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 toplan 3222 hasta randomize edilmiştir ve bunlardan 3174 tanesi AC-D, AC-DH veya DCH rejimlerinden biriyle tedavi edilmiştir.

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

Metastatik meme kanseri

- Dosetaksel ile doksorubisin kombinasyonu

www.ilac101.com

Bir büyük faz III çalışmada, daha önce tedavi almamış, metastazlı 429 hastada, dosetaksel ile (75 mg/m^2) kombinasyon halinde (AD 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, AD 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 AD kolunda AC koluna göre belirgin olarak uzundu.

- Genel yanıt oranı AD 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.

  - Dosetaksel 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/m^2, 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 kombinasyonuyla karşılaştırılmıştır (12 mg/m^2, 6 haftada bir ve 6 mg/m^2, 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).

  - Dosetaksel ile trastuzumab kombinasyonu

Trastuzumab ile kombinasyon halinde Dosetaksel, HER2-pozitif ve daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış metastatik meme kanseri olan

www.ilac101.com

hastaların tedavisi için araştırılmıştır. Yüz seksen altı hasta trastuzumab ile birlikte ya da tek başına Dosetaksel (100 mg/m^2) almak üzere randomize edilmiştir: hastaların %60'ı daha önce antrasiklin bazı adjuvan kemoterapi almıştır. Dosetaksel + trastuzumab, daha önce adjuvan antrasiklin almış olan ya da almamış olan hastalarda etkili bulunmuştur.

- Dosetaksel 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/m^2 dosetaksel alan hastalarda en iyi destekleyici bakıma (BSC) kıyasla önemli ölçüde uzundu. Daha önce kemoterapi uygulanmamış hastalarda Dosetaksel 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 Dosetaksel (D) 75 mg/m^2 ve sisplatin (Cis) 75 mg/m^2 (Dcis) veya her 3 haftada bir Dosetaksel (D) 75 mg/m^2 ve karboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml.dakika) veya 1, 8, 15,22. günlerde 6-10 dakika süreyle uygulanan vinorelbin (V) 25 mg/m^2 ve ardından her 4 haftada bir tekarlanan sikluslann 1. günü uygulanan sisplatin 100 mg/m^2 (Vcis) almak üzere 3 kola randomize edilmiştir.

Genel Yanıt Oranı, DCis grubunda (n=408) %31.6, VCis grubunda(n:404) %24.5 (Risk Oranı: % 7.1 [%95 Cl:.0.7;13.51]) olarak bulunmuştur.

Prostat kanseri

Prednison veya prednisolon ile kombinasyon halinde Dosetaksel'in hormona refrakter metastatik prostat kanseri olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği, randomize, çok merkezli bir Faz III çalışmada değerlendirilmiştir.

www.ilac101.com

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.

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

Mide adenokarsinomu

Dosetaksel'in gastroözofageal bileşke adenokarsinomu dahil olmak üzere metastatik mide adenokarsinomu olan, daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış hastaların tedavisinde güvenlilik ve etkililik değerlendirmek amacıyla çok merkezli, açık etiketli, randomize bir çalışma yürütülmüştür. KPS>70 olan toplam 445 hasta sisplatin (C) (75 mg/m^2, 1. günde) ve 5-florourasil (F) (5 gün süreyle günde 750 mg/m^2) ya da sisplatin (100 mg/m^2, 1. günde) ve 5-florourasil (5 gün süreyle günde 1000 mg/m^2) ile kombinasyon halinde Dosetaksel (D) (75 mg/m^2, 1. günde) ile tedavi edilmiştir.

Genel sağkalım da, mortalite riskinde % 22.7 oranında bir azalmayla DCF 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.

www.ilac101.com

(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 anlamı 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=50.0058) 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 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

www.ilac101.com

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:

C^{14} dosetaksel ile bir çalışma üç kanser hastasında gerçekleştirilmiştir. Dosetaksel, tertbutilester 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:.

C^{14} dosetaksel ile bir çalışma üç kanser hastasında gerçekleştirilmiştir. Dosetaksel, tertbutilester grubunun sitokrom P450 aracılı oksidatif metabolizmasının ardından hem idrarla hem feçesle atılmıştır. 7 gün içinde üriner ve fekal atılımı, uygulanan radyoaktivitenin sırasıyla %6 ve %75'idir. Feçesle 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 karekteristik özellikler

Popülasyon farmakokinetiği

Dosetaksel alan 577 hastada bir popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Model tarafından tahmin edilen farmakokinetik parametreler Faz I. 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 düşündürdüğü az sayıda hastada (n=23) (ALT; AST normal değerin 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).

www.ilac101.com

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 siklofosfamid 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 olan 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. Dosetaksel infüzyonundan kısa süre sonra uygulanan sisplatinin farmakokinetik profili tek başına sisplatin ile gözlenene benzerdir.

Sisplatin ve 5-fluorourasil ile etkileşimi

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

Prednizon ve deksametazon ile etkileşimi

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

www.ilac101.com

Prednizon ile etkileşimi

Prednizonun, stadart deksametazon premedikasyonuyla 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 fertilitesini etkileyebileceğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 80

Susuz etanol

Sitrik asit

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

Herbir flakon tek kullanımlıktır ve açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak ise kullanım için saklama süresi ve koşullan kullanıcının sorumluluğu altındadır.

www.ilac101.com

İnfüzyon poşetine alındığında

Mikrobiyolojik açıdan çözme/seyreltme işlemleri kontrollü ve aseptik koşullar altında yapılmalıdır.

Önerildiği şekilde infüzyon poşetine alındıktan sonra, 25°C'nin altında saklandığında dosetaksel çözeltisi 6 saat stabildir. Çözelti 6 saat içinde kullanılmalıdır (1 saatlik IV infüzyon süresi dahil).

Dosetaksel infüzyonluk çözeltisi aşırı doymuş bir çözeltidir, dolayısıyla zaman içinde kristalize olabilir. Kristalleşme gözlenmesi durumunda çözelti artık kullanılmamalı ve hemen atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün kullanımı için, Bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İçinde 1 ml'lik çözelti bulunan 10 ml'lik renksiz Tip I cam flakon, teflon kaplamalı tıpa ve flip-off'lu alüminyum kapak.

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

DOCETER TEC antineoplastik bir ajan olup, diğer potansiyel toksik bileşikler gibi, DOCETER TEC çözeltilerinin elle muamelesi ve hazırlanması sırasında dikkatli olunması gerekir. İşlem sırasında eldiven giyilmesi tavsiye olunur.

DOCETER TEC konsantre çözelti veya infüzyon çözeltisi deri ile temas ettiği takdirde, derhal ve iyice su ve sabunla yıkanmalıdır. DOCETER TEC konsantre çözelti veya infüzyon çözeltisi mukoza ile temas ettiği takdirde, derhal ve iyice su ile yıkanmalıdır.

İntravenöz uygulamanın hazırlanması:

Bu tek flakonluk formülasyonu (DOCETER TEC 20 mg IV İnfüzyon Çözeltisi İçeren Flakon, 1 flakon), 2 flakonluk (konsantre çözelti ve çözücü) başka bir dosetaksel preparatı ile birlikte KULLANMAYINIZ.

www.ilac101.com

DOCETER TEC 20 mg IV infüzyon çözeltisi içeren flakon kullanılmadan önce bir seyreltici ile ön seyreltme işlemi yapılmasına gerek yoktur ve infüzyon çözeltileri ile karıştırılmaya hazırdır.

Her bir flakon tek kullanımlıktır ve hemen kullanılmalıdır.

Eğer soğutucuda saklanıyor ise, gerekli sayıda DOCETER TEC konsantre çözelti flakonu çıkarılır. Flakonlar 5 dakika süreyle oda sıcaklığında (25°C'nin altında) bekletilir. Hasta için gerekli dozu elde etmek için birden fazla flakongerekli olabilir. Kalibre edilmiş şırınga yardımı ile aseptik olarak gerekli miktarda DOCETER TEC konsante çözelti çekilir.

DOCETER TEC 20 mg IV İnfüzyon Çözeltisi İçeren Flakon'da dosetaksel konsantrasyonu 20mg/ml'dir.

Gerekli miktardaki hacimde DOCETER TEC konsantre çözelti tek bir enjeksiyon ile; %0.9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 glukoz çözeltisi içeren 250 ml'lik infüzyon torbasına veya şişesine enjekte edilir.

190 mg dosetaksel'den daha yüksek doz gerekiyor ise 0.74 mg/ml konsantrasyonu aşılmayacak şekilde daha yüksek hacimli bir infüzyon aracı kullanılır.

İnfüzyon torbası veya şişe elle döndürme hareketi ile karıştırılır.

DOCETER TEC infüzyon çözeltisi bir saatlik infüzyon süresi de dahil olmak üzere oda sıcaklığında (25°C'nin altında) 6 saat içinde kullanılmalıdır.

Önerildiği şekilde infüzyon poşetine alındıktan sonra, 25°C'nin altında saklandığında dosetaksel çözeltisi 6 saat stabildir. Çözelti 6 saat içinde kullanılmalıdır (1 saatlik IV infüzyon süresi dahil).

Bütün paranteral ürünlerde olduğu gibi, DOCETER TEC infüzyon çözeltisi kullanılmadan önce incelenmeli, çökelti varsa, bu çözelti atılmalıdır.

Kullanılmamış bir ürün veya artık materyal "Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

FARMAKO ECZACILIK A.Ş.
Bağlarbaşı, Gazi Cad. Görümce Sok No : 6
Üsküdar / İSTANBUL
Tel. : 0216 492 57 08 Fax : 0216 334 78 88
E-posta : info@kocakfarma.com

www.ilac101.com

8. RUHSAT NUMARASI

232/98

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

16.09.2015

www.ilac101.com