

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TADOCEL 80 mg/4 mL İ.V. İnfüzyonluk Konsantre Çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Konsantre çözeltisi içeren flakonun her bir mL'si;

#### Etkin Madde:

Dosetaksel ..... 20 mg

#### Yardımcı Madde(ler):

Saf etanol ..... 400 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre çözelti

Konsantre berrak, uçuk sarı bir çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Meme kanseri

TADOCEL, antrasiklin ve siklofosamid 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).

TADOCEL 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.

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

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

TADOCEL 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.

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

TADOCEL, 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

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

TADOCEL platine sensitif veya platine refrakter nüks over kanserlerinde endikedir.

#### Baş-boyun kanseri

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

#### Prostat kanseri

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

#### Mide Adenokarsinomu

TADOCEL, 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 TADOCEL uygulamasından bir gün önce başlamak üzere, 3 gün süreyle günde 16 mg (günde iki defa 8 mg) deksametazon gibi, sadece oral kortikosteroidlerden oluşmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). 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. Bölüm 4.4).

Tavsiye edilen dozlar prostat kanseri başlığı altında detaylı olarak açıklanmıştır.

TADOCEL üç hafta arayla bir saatlik infüzyon şeklinde uygulanır.

### Meme kanseri

Opere edilebilir nod-pozitif ve nod negatif meme kanserinin adjuvan tedavisinde, önerilen dosetaksel dozu  $75 \text{ mg/m}^2$  olup, 6 kür olarak her 3 haftada bir doksorubisin  $50 \text{ mg/m}^2$  ve siklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$ '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: TADOCEL [dosetaksel]; H: Herceptin [TRASTUZUMAB]: AC (Siklus 1 – 4): doksorubisin (A)  $60 \text{ mg/m}^2$  takiben siklofosfamid (C)  $600 \text{ mg/m}^2$ , üç hafta arayla (4 kür olarak) uygulanır. TH (Siklus 5 – 8): doksetaksel (T)  $100 \text{ mg/m}^2$  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  $4 \text{ mg/kg}$  (yükleme dozu)

2. Gün: dosetaksel  $100 \text{ mg/m}^2$

8. ve 15. günler: trastuzumab  $2 \text{ mg/kg}$

- Siklus 6 – 8:

1 Gün: dosetaksel  $100 \text{ mg/m}^2$  ve trastuzumab  $2 \text{ mg/kg}$

8. ve 15. günler: trastuzumab  $2 \text{ mg/kg}$

8. siklusun 1. gününden üç hafta sonra: üç hafta arayla trastuzumab  $6 \text{ mg/kg}$  verilir. Trastuzumab toplam olarak 1 yıl süreyle uygulanır.

• TCH (T: TADOCEL [dosetaksel]; C: karboplatin; H: Herceptin [TRASTUZUMAB]): TCH (Siklus 1 – 6): dosetaksel (T)  $75 \text{ mg/m}^2$  dozda ve karboplatin (C) Eğri Altındaki Alan (EAA)  $6 \text{ mg/mL/dk}$  olduğunda, üç hafta arayla uygulanır ve aşağıdaki programa göre haftada bir trastuzumab (H) uygulanır:

- Siklus 1:

1. Gün: trastuzumab  $4 \text{ mg/kg}$  (yükleme dozu)

2. Gün: dosetaksel  $75 \text{ mg/m}^2$  ve karboplatin Eğri Altındaki Alan (EAA)  $6 \text{ mg/mL/dk}$  olacak şekilde

8. ve 15. günler: trastuzumab  $2 \text{ mg/kg}$

- Siklus 2 – 6:

1. Gün: dosetaksel  $75 \text{ mg/m}^2$  arkasından karboplatin Eğri Altındaki Alan (EAA)  $6 \text{ mg/mL/dk}$  olacak şekilde ve trastuzumab  $2 \text{ mg/kg}$

8. ve 15. günler: trastuzumab  $2 \text{ mg/kg}$

6. siklusun 1. gününden üç hafta sonra: üç hafta arayla trastuzumab  $6 \text{ mg/kg}$  verilir. Trastuzumab toplam olarak 1 yıllık süreyle uygulanır.

Lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik meme kanseri olan hastalar için tavsiye edilen TADOCEL dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan  $100 \text{ mg/m}^2$ 'dir. Doksorubisinle ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen dosetaksel dozu  $75 \text{ mg/m}^2$ 'dir.

Trastuzumab ile kombinasyon halinde önerilen dosetaksel dozu, üç haftada bir  $100 \text{ mg/m}^2$  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  $75 \text{ mg/m}^2$  olup, kapesitabin  $1250 \text{ mg/m}^2$  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  $75 \text{ mg/m}^2$  ve hemen ardından 30-60 dakika süreyle sisplatin  $75 \text{ mg/m}^2$  şeklindedir. Önceki platin-bazlı kemoterapinin başarısız kalmasından sonraki tedavi için, önerilen dozaj, tek ajan olarak  $75 \text{ mg/m}^2$ 'dir.

#### Over kanseri

Tavsiye edilen TADOCEL dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan  $100 \text{ mg/m}^2$ 'dir. Platin grubu ile kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen dosetaksel dozu  $75 \text{ mg/m}^2$ '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,  $75 \text{ mg/m}^2$ '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 TADOCEL dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan  $75 \text{ mg/m}^2$ '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  $75 \text{ mg/m}^2$ , ardından 1 ila 3 saatlik infüzyon olarak  $75 \text{ mg/m}^2$  sisplatin (her ikisi yalnızca 1. günde) ve bunu takiben sisplatin infüzyonunun sonunda başlayarak 5 gün süreyle 24 saatlik devamlı infüzyon olarak verilen günde  $750 \text{ mg/m}^2$  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 TADOCEL tedavisinin en önemli kısmını oluşturur. TADOCEL nötrofil sayısı en az  $1500 \text{ hücre/mm}^3$  oluncaya kadar verilmemelidir.

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

#### Meme kanseri için adjuvan tedavi:

Meme kanseri için adjuvan tedavide dosetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid (TAC: T: TADOCEL [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 TADOCEL dozu 60 mg/m<sup>2</sup>'ye düşürülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Derece 3 ya da 4 stomatit bulunan hastalarda uygulanan doz 60 mg/m<sup>2</sup>'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 TADOCEL dozunun (AC-TH rejiminde) 100 mg/m<sup>2</sup>'den 75 mg/m<sup>2</sup>'ye; (TCH rejiminde) 75 mg/m<sup>2</sup>'den 60 mg/m<sup>2</sup>'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/m<sup>2</sup>'den 75 mg/m<sup>2</sup>'ye; (TCH rejiminde) 75 mg/m<sup>2</sup>'den 60 mg/m<sup>2</sup>'ye düşürülmesi gerekir.

#### Sisplatin ile kombinasyonda:

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

#### Kapesitabin ile kombinasyonda:

- Dosetaksel ile kombine edildiğinde kapesitabin doz modifikasyonları için, kapesitabin kısa ürün bilgisine bakınız.
- Bir sonraki TADOCEL/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 ediniz.
- 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 TADOCEL 55 mg/m<sup>2</sup> ile tedaviye devam ediniz.
- Daha sonra görülen herhangi bir toksisite ya da herhangi bir Derece 4 toksisite için, TADOCEL dozu kesilmelidir.

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<sup>2</sup>'den 60 mg/m<sup>2</sup>'ye azaltılmalıdır. Daha sonra komplike nötropeni epizodlarının görülmesi halinde, dosetaksel dozu 60 mg/m<sup>2</sup>'den 45 mg/m<sup>2</sup>'ye azaltılmalıdır. Derece 4 trombositopeni durumunda, dosetaksel dozu 75 mg/m<sup>2</sup>'den 60 mg/m<sup>2</sup>'ye azaltılmalıdır. Nötrofiller > 1.500 hücre/mm<sup>3</sup> düzeyine ve trombositler >100.000 hücre/mm<sup>3</sup> 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 TADOCEL 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 TADOCEL dozunu %20 oranında azaltın.
Diyare derece 4	İlk epizod: TADOCEL 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: TADOCEL dozunu %20 oranında azaltın.
Stomatit derece 4	İlk epizod: daha sonraki tüm sikluslarda yalnızca 5-FU'yu kesin. Üçüncü epizod: TADOCEL 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 önemli SCCHN klinik hastalarında, sonradan gelen bütün sikluslarda (örn: 6-15. gün) profilaktik etkiyi sağlamak için G-CSF kullanımı tavsiye edilmiştir.

### **Uygulama şekli**

TADOCEL yalnızca kemoterapi uygulaması konusunda uzmanlaşmış kliniklerde kullanılmalıdır ve anti-kanser kemoterapisi uygulama konusunda yetkin bir doktorun denetiminde uygulanmalıdır. (bkz. Bölüm 6.6).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Tek ajan olarak, 100 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>'dir (bkz. Bölüm 4.4). 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 ile kombinasyonda, ALT ve/veya AST değerleri normalin üst sınırının 1,5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkalin 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 TADOCEL'in nazofaringeal karsinomadaki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır. TADOCEL'in meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat kanseri, gastrik karsinoma ve baş-boyun kanserinde Tip II ve III az diferansiye nasofaringeal karsinoma dışında 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 kısa ürün bilgisine bakınız).

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

Dosetaksel nötrofil sayısı  $< 1500$  hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Veri bulunmadığından, dosetaksel ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

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) TADOCEL tedavisinden önceki gün başlamak suretiyle 3 gün boyunca ön tedavi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Prostat kanseri için, premedikasyon, dosetaksel infüzyonundan 12 saat, 3 saat ve 1 saat önce uygulanan oral deksametazon 8 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2).

#### **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<sup>3</sup> düzeyine çıkıncaya kadar hastalar TADOCEL ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Dosetaksel tedavisi sırasında karşılaşılan ağır nötropeni vakalarında (< 500 hücre/mm<sup>3</sup>, 7 gün veya daha fazla süre içinde) doz azaltılmasına gidilmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel (TCF) ile tedavi edilen hastalarda, hastalar profilaktik G-CSF aldığı anda 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. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Doksorubisin ve siklofosfamid 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 ve 4.8).

#### Hipersensitivite reaksiyonları:

Hastalar hipersensitivite reaksiyonları açısından, özellikle birinci ve ikinci kürlerde yakından izlenmelidir. TADOCEL 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 TADOCEL infüzyonuna derhal son verilmeli ve agresif tedavi uygulanmalıdır. Ağır hipersensitivite reaksiyonları görülmüş olan hastalar TADOCEL 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. Bölüm 4.2).

#### Sıvı retansiyonu:

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

#### Solunumla ilgili durumlar:

Ölümlü 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/m<sup>2</sup> dozda tek ajan olarak, serum transaminaz düzeyleri (ALT, AST) normal değerlerin üst sınırının 1,5 katından daha yüksek ve beraberinde serum alkalen fosfataz düzeyleri normal değerlerin üst sınırının 2,5 katından daha yüksek olan hastalara uygulandığında, sepsis dahil sebeplerle toksik ölüm, ölümcül olabilecek gastrointestinal hemoraji, febril nütropeni, enfeksiyonlar, trombositopeni, stomatit ve asteni gibi ciddi advers etkilerin insidansı artmaktadır. Bu nedenle karaciğer fonksiyon test (KFT) sonuçları yüksek olan hastalarda önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m<sup>2</sup> olmalı ve KFT'leri başlangıçta ve her kür öncesi ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.2). 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 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. Bölüm 4.2).

#### Kardiyak toksisite:

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

Trastuzumab ile kombinasyon halinde TADOCEL tedavisi için aday olan hastalar yakından takip edilmelidir. Kardiyak bozukluk gelişebilecek hastaları belirlemek için kardiak fonksiyon tedavi sırasında takip edilmelidir (örn. Üç ayda bir). Daha detaylı bilgi için trastuzumab kısa ürün bilgisine 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 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. Bölüm 4.2).

#### 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

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, hastalısız sağkalım ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından, TAC için 4+ nodül bulunan hastalardaki yarar/risk oranı ara analizde tam olarak belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

#### Yaşlı hastalar

Doksorubisin ve siklofosamid ile kombinasyon halinde TADOCEL 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 yaştakiler için) bir sonuç çıkarabilmek için bu oranlar çok sınırlıdır.

Bir prostat kanseri araştırmasında her üç haftada bir TADOCEL ile tedavi edilen 333 hastadan 209'u 65 yaş veya üzerinde ve 68'inin 75 yaş üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Her üç haftada bir TADOCEL 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 TADOCEL 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.

#### Etanol

Bu tıbbi üründe hacmin %51'i kadar etanol (alkol) vardır; örneğin her 4 mL'lik flakon 1600 mg (2,02 mL) etanol içerir. Bu miktar 40,4 mL bira veya 16,83 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**

*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 TADOCEL 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 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 potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

TADOCEL 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.

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

### **Gebelik dönemi**

Diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi TADOCEL gebe kadınlara uygulandığında fetusa zarar verebilir. Bu nedenle dosetaksel gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Dosetaksel lipofilik bir maddedir ama TADOCEL'in anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütü ile atılması ve TADOCEL'in 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). 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 etkileri**

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 sisklofosfamid alan ve arkasından trastuzamab ile kombine dosetaksel uygulanan (AC-TH) 1068 hasta
- Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan, trastuzamab ile kombine olarak dosetaksel ve karboplatin (TCH) alan 1056 hasta

#### Metastatik meme kanseri

- Doksorubisin ile kombine dosetaksel alan 258 hasta
- Tek ajan olarak 100 mg/m<sup>2</sup> dozda dosetaksel alan 1312 hasta
- Trastuzamab 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<sup>2</sup> 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 Toksikite Kriterleri (derece 3 = G3; derece 3-4 = G3/4; derece 4 = G4) ve 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 (mevcut verilerle tahmin edilemeyen).

Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiye 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<sup>3</sup>, 7 gün sürdüğü), anemi, alopesi, bulantı, kusma, 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 ( $\geq 5$ ) tedaviyle ilişkili istenmeyen etkiler sunulmaktadır (bkz. kapesitabin kısa ürün bilgisi).

## Bildirilen istenmeyen etkiler:

### Bağışıklık sistemi hastalıkları

Hipersensitivite reaksiyonları, genellikle dozetaksel 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. Bölüm 4.4).

### Sinir sistemi hastalıkları

Periferik nöropati meydana gelirse doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). 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 dozetaksel 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. Bölüm 4.2 ve 4.4). Ciddi tırnak reaksiyonları hipo- veya hiperpigmentasyon ve bazen ağrı ve onkoliz ile birlikte görülmüştür.

### Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Sıvı tutulması, 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 tutulması insidans ve ciddiyet açısından kümülatiftir (bkz. Bölüm 4.4).

- Dosetaksel 100 mg/m<sup>2</sup> 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 lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni (G4: %76,4); Anemi (G3/4: %8,9); Febril nötropeni	Trombositopeni (G4: %0,2)	

Başışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite (G3/4: %5,3)		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi		
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati (G3: %4,1); Periferik motor nöropati (G3/4: %4); Tat alma duyuşunda bozukluk (ağır %0,07)		
Kardiyak hastalıklar		Aritmi (ağır G3/4: %0,7)	Kardiyak yetmezlik
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon; Hipertansiyon Hemoraji	
Solunum, göğüs bozuklukları 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 deri altı doku hastalıkları	Alopesi; Deri reaksiyonları (G3/4: %5,9); Tırmakta 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 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/m<sup>2</sup> 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.

### Deri ve deri altı doku 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

Dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda ortalama kümülatif doz 1000 mg/m<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup> ve 489,7 mg/m<sup>2</sup>). Ancak tedavinin daha erken aşamalarında sıvı retansiyonu meydana gelen vakalar da bildirilmiştir.

- Dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> 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 hastalıkları	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 duyuşal nöropati (G3/4: %0,8)	Periferik motor nöropati (G3/4: %2,5)
Kardiyak 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
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi; Deri reaksiyonlar (G3/4: %0,8)	Tırnakta değişiklikler (ağır %0,8)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku 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)

- Dosetaksiel 75 mg/m<sup>2</sup> doksorubisin ile kombine olarak

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: %7,8)		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	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 duyuşal nöropati (G3: %0,4)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0,4)	
Kardiyak 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 hastalıkları	Alopesi; Tırnakta değişiklikler (ağır %0,4) Deri reaksiyonlar (ağır değil)		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku 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 alkale fosfataz artışı (<%2,5)	G3/4 AST artışı (<%1); G3/4 ALT artışı (<%1)

- Dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> 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 lenf sistemi hastalıkları	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 duyuşal nöropati (G3: %3,7); Periferik motor nöropati (G3/4: %2)		
Kardiyak hastalıklar		Aritmi (G3/4: %0,7)	Kalp yetmezliğı
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon (G3/4: %0,7)	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı (G3/4: %9,6); Kusma (G3/4: %7,6); Diyare (G3/4: %6,4); Stomatit (G3/4: %2)	Konstipasyon	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi; Tırnakta değışiklikler (ağır %0,7); Deri reaksiyonlar (G3/4: %0,2)		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku 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 alkalın fosfataz artışı (%0,3)

- Doseksel 100 mg/m<sup>2</sup> 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 hastalıkları	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	Gözyaşı salgısında artış; Konjunktivit	
Kardiyak hastalıklar		Kalp yetmezliği
Vasküler hastalıklar	Lenfödem	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Epistaksis; Faringolaringeal ağrı; Nazofarenjit; Dispne; Öksürük; Rinore	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı; Diyare; Kusma; Konstipasyon; Stomatit; Dispepsi; Abdominal ağrı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi; Eritem; Döküntü; Tırnaklarda bozukluk	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku 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

Doseksel + trastuzumab alan hastaların %2,2'sinde kalp yetmezliği görülürken, yalnız doseksel verilen hastalarda kalp yetmezliği görülmemiştir. Doseksel + 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<sup>2</sup>'lik dozda tek başına dosetakselin, 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.

- Dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> ve kapesitabin kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$	Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $< 1/10$
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Oral kandidiyazis (G3/4: $< \%1$ )
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni (G3/4: %63); Anemi (G3/4: %10)	Trombositopeni (G3/4: %3)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: %1); İştah azalması	Dehidratasyon (G3/4: %2)
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 bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	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 doku 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 kanda bilirubin artışı (%9)

- Dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> 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 lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni (G3/4: %32); Anemi (G3/4: %4,9)	Trombositopeni (G3/4: %0,6) Febril nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite (G3/4: %0,6)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: %0,6)	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %1,2); Tat alma duyuşunda 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 bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		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 hastalıkları	Alopesi; Tırnak bozukluğu (ağır değil)	Pul pul döküntü (G3/4: <%0,3)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku 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<sup>2</sup>, doksorubisin ve siklofosamid kombinasyonunun adjuvan kullanımı (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: %2,7)		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	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: %0,7); 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 hastalıkları	Konjunktivit (G3/4: <%0,1)	Gözyaşı salgısında artış (G3/4: <%0,1);	
Kardiyak 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 bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		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: %0,6); Tırnak bozuklukları (G3/4: %0,4)		

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji (G3/4: %0,7); Artralji (G3/4: %0,2)		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Amenore		
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<sup>2</sup>, doksorubisin ve siklofosamid kombinasyonunun adjuvan kullanımına bağlı bazı advers etkilerle ilgili açıklamalar:

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Nod pozitif meme kanseri çalışmasında (TAX316) 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) koniestif 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 doku hastalıkları**

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

Takip 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**

TAX 316 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 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 - 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)**

	<u>Primer G-CSF profilaksisi almayanlar</u> (n=111) n(%)	<u>Primer G-CSF profilaksisi alanlar</u> (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 kombinasyonunun uygulanması olarak

Çalışmanın herhangi bir anında meydana gelen ve araştırmada uygulanan tedaviye bağlı istenmeyen olaylar (AO): Güvenlilik Popülasyonu (non-kardiyak AO ların insidansı  $\geq 5$ ; kardiyak olayların insidansı  $\geq 1$ )

<b>MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması</b>	<b>Çok yaygın istenmeyen etkiler <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Yaygın istenmeyen etkiler <math>\geq 1/100</math> ila <math>&lt;1/10</math></b>
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 hastalıkları	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 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 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 bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	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)	Ağız kuruluğu
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 doku 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 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. Bakınız, Bölüm 5.1). 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).

- Dosetaksel 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  $\geq 5$ ; kardiyak olayların insidansı  $\geq 1$ )

MedDRA Sistemi	Organ	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 lenf sistemi hastalıkları		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 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 hastalıkları		Gözyaşı salgısında artış	Konjunktivit
Kardiyak hastalıklar			Çarpıntı; Sinüs taşikardisi; Sol ventrikül disfonksiyonu (G3/4: %0,1)
Vasküler hastalıklar		Ateş basması	Hipotansiyon (G3/4: %3,6)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		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); Abdomina 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 doku 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 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. Bakınız, Bölüm 5.1). 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 Doseksel 75 mg/m<sup>2</sup> 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 hastalıkları	Anemi (G3/4: %20,9); Nötropeni (G3/4: %83,2); Trombositopeni (G3/4: %8,8); Febril nötropeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite (G3/4: %1,7)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: %11,7)	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal 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		Duyuma 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); 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. Bölüm 4.2).

- Baş ve boyun kanserinde Dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> 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 hastalıkları	Nötropeni (G4: %76,3); Anemi (G3/4: %9,2); Trombositopeni (G3/4: %5,2)	Febril nötropeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hipersensitivite (ağır değil)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: %0,6)		
Sinir sistemi hastalıkları	Tat/koku alma bozukluğu; Periferik duyuusal 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 doku 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	

- 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 vekötü hüyluneoplazmlar		Kanser ağrısı (G3/4: %1,2)	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Nötropeni (G4: %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)	Baş dönmesi (G3/4: %2,0)	

	Periferik duyuşsal nöropati (G3/4: %1,2)	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 hastalıkları	Alopesi (G3/4: %4,0); Kaşıntılı deri döküntüsü	Deri kuruluğu; Pul pul dökülme	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku 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**

#### **(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar**

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. 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 hastalıkları**

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 görölmektedir.

### **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 hastalıkları**

Akut solunum güçlüğü sendromu ve interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrosis **seyrek** olarak bildirilmiştir. 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 bağırsak obstrüksiyonu olguları bildirilmiştir.

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

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

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Dosetaksel ile **çok seyrek** olarak eritema 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz vakaları çok az sayıda bildirilmiştir. TADOCEL 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 nörotoksosite 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 ÖZELLİKLERİ

### 5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar  
ATC Kodu: L01CD02

### Etki mekanizması

Dosetaksel yaşamsal 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 hücresi dizilerine ve klonojen tayinlerde yeni eksiz 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 antitümör aktivitesinin geniş olduğu gösterilmiştir.

## **Klinik Çalışmalar**

Meme kanseri

Adjuvan meme kanseri

- Dosetaksel 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 dosetaksel'in 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 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 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 dosetaksel ve trastuzumab aynı zamanda uygulanmasının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı, kontrol koluyla (AC-T) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olarak uzattığını göstermiştir.

## **Metastatik meme kanseri**

- Dosetaksel ile doksorubisin kombinasyonu

Bir büyük Faz III çalışmada, daha önce tedavi almamış, metastazlı 429 hastada, dosetaksel ile ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) kombinasyon halinde (AT kolu) doksorubisin ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) ile siklofosfamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) (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.
- 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<sup>2</sup>, üç haftada bir verilmiştir.

Alkilleyici ajan tedavisi başarısız olmuş hastalarda dosetaksel doksorubisin ile karşılaştırılmıştır (75 mg/m<sup>2</sup>, 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 %37, p= 0,01) arttırmış ve yanıt süresini kısaltmıştır (12 haftaya 23 hafta, p=0,007).

Antrasiklin tedavisi başarısız olan hastalarda dosetaksel Mitomisin C ve Vinblastin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır (12 mg/m<sup>2</sup>, 6 haftada bir ve 6 mg/m<sup>2</sup>, 3 haftada bir). Dosetaksel yanıt oranını arttırmış (%33'e %12 p< 0,0001), progresyona kadar geçen süreyi uzatmış (19 haftaya 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 hastaların tedavisi için araştırılmıştır. Yüz seksen altı hasta trastuzumab ile birlikte ya da tek başına dosetaksel (100 mg/m<sup>2</sup>) almak üzere randomize edilmiştir: hastaların %60'ı daha önce antrasiklin bazlı 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> ve sisplatin (Cis) 75 mg/m<sup>2</sup> veya her 3 haftada bir dosetaksel (D) 75 mg/m<sup>2</sup> ve karboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml·dakika) veya 1, 8, 15, 22nci günlerde 6-10 dakika süreyle uygulanan vinorelbin (V) 25 mg/m<sup>2</sup> ve ardından her 4 haftada bir tekrarlanan siklusların 1nci günü uygulanan sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> (Vcis) almak üzere 3 kola randomize edilmiştir.

Genel Yanıt Oran, TCis grubunda (n=408) %31,6, VCis grubunda (n=404) %24,5 (Risk Oranı: %7,1 [1%95 CI:.0,7;13,5]) olarak bulunmuştur.

#### Prostat kanseri

Prednison veya prednisolon ile kombinasyon halinde dosetakselin 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.

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

#### Mide adenokarsinomu

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

Skumöz 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, DPF 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, DPF kolu lehinde anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur. (Medyan genel sağkalım (OS) sırasıyla 14,5 ay ve 18,6 aydır). Mortalite riskindeki azalma %28'dir,  $p=0,0128$ .

DPF 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 sağkalımdır ve ilerleme veya ölüm açısından riskte %29 oranında düşüş gözlenmiştir. Medyan ilerleme görülmeyen sağkalım açısından 22 aylık bir düzelme saptanmıştır (DPF 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/m<sup>2</sup> dozlarda Faz I çalışmalarda değerlendirilmiştir. Dosetakselin kinetik profili doza bağlı değildir ve üç bölmeli farmakokinetik modele uygundur. Yarılanma süreleri  $\alpha$  fazı için 4,  $\beta$  fazı için 36 ve  $\gamma$  fazı için 11,1 saattir. Bu son faz kısmen dosetakselin periferik kompartmanlardan yavaş çıkışına bağlıdır.

#### Dağılım:

100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> ve 113 L'dir. Total vücut klerensinin bireyler arası farklılığı yaklaşık %50'dir. Dosetaksel %95'in üzerinde bir oranda proteine bağlanır.

#### Biyotransformasyon:

C<sup>14</sup> dosetaksel ile bir çalışma üç kanser hastasında gerçekleştirilmiştir. Dosetaksel, tertbutilester grubunun sitokrom P450 aracılı oksidatif metabolizmaya uğramıştır (bir majör inaktif metabolit ve üç minor inaktif metabolit halinde ve de çok az bir kısm değişmeden metabolize olmuştur).

#### Eliminasyon:

14-C 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. 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 düşündürdüğü az sayıda hastada (n=23) (ALT; AST normal değerinin  $\geq 1,5$  misli, beraberinde alkali fosfataz normalin üst sınırının  $\geq 2,5$  misli), total klerens ortalama %27 azalmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

### 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 hiç etkisi olmadığını (C<sub>max</sub> ve EAA) ve dosetakselin ana kapesitabin metaboliti 5'-DFUR'un farmakokinetiği üzerinde hiç etkisi olmadığını göstermiştir.

#### Sisplatin ile etkileşimi

Sisplatin kombinasyon tedavisinde dosetakselin 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 tümöleri olan 12 hastada dosetaksel, sisplatin ve S-fluorourasilin 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.

### Prednison ile etkileşimi

Prednisonun, standart deksametazon premedikasyonu ile uygulanan dosetakselin farmakokinetiği üzerindeki etkisi 42 hastada araştırılmıştır. Prednisonun 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**

Susuz sitrik asit

Povidon

Polisorbat 80

Saf etanol

### **6.2. Geçimsizlikler**

TADOCEL, 6.6'da belirtilenler dışında kalan diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır

### **6.3. Raf ömrü**

Açılmamış flakon:

24 ay

Seyreltilen çözelti:

Mikrobiyolojik açıdan seyreltilmiş çözelti hazırlanmasının ardından hemen kullanılmalıdır. Ancak, önerilen infüzyonluk çözeltilerde (infüzyon için 50 mg/mL (%5) glukoz çözeltisi ve infüzyon için 9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür çözeltisi) seyreltilmiş çözelti (0,74 mg/mL) fiziksel ve kimyasal olarak, 25°C'nin altında ve normal aydınlatma koşullarında 8 saat süreyle saklanabilir.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Açılmamış flakonları 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ambalajında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Buzdolabında saklamayınız ve dondurmayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Tip I saydam cam flakon, Tip I bromobütül kauçuk tıpa ve propilen diskli alüminyum kapak.

Flakon koruyucu bir plastik üst sargı ile ambalajlanacaktır.

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

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

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

### İntravenöz uygulama için infüzyon çözeltisinin hazırlanması

TADOCEL flakon multidoz uygulanabilir. Seyreltilen ürün tek kullanımlıktır.

Hasta için gerekli dozu elde etmek için birden fazla TADOCEL flakonuna ihtiyaç duyulabilir. mg cinsinden ifade edilmek üzere, hasta için gerekli doz esas alınarak, gerekli sayıda flakondan 20 mg/mL dosetakselin karşılık gelen hacmi, ucuna iğne takılı bir şırınga yardımıyla aseptik olarak çekilir. Örneğin, 140 mg dosetaksel içeren bir doz için 7 mL TADOCEL gerekli olacaktır.

Dosetaksel'in 192 mg'ın altındaki dozları için, TADOCEL'in gerekli hacmini 250 mL 50 mg/mL (%5) infüzyonluk glukoz çözeltisi veya 9 mg/mL (%0,9) infüzyonluk sodyum klorür çözeltisi içeren 250 mL'lik bir infüzyon torbasına veya şişesine enjekte ediniz. Dosetaksel'in maksimum konsantrasyonu ml infüzyon çözeltisi başına 0,74 mg olduğundan, dosetaksel'in 192 mg'ı aşan dozları için 250 mL'den daha fazla infüzyon çözeltisi gerekmektedir.

İnfüzyon torbasını veya şişesini manüel olarak bir sallama hareketi ile karıştırınız. Seyreltilmiş çözelti 8 saat içerisinde kullanılmalıdır ve oda sıcaklığında ve normal aydınlatma koşulları altında 1 saatlik bir infüzyon şeklinde aseptik olarak uygulanmalıdır.

## Uygulama

Uygulamaya ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 4.2.

Bütün parenteral ürünlerde olduğu gibi, TADOCEL infüzyon çözeltisi kullanımdan önce incelenmeli, çökelti varsa bu çözelti atılmalıdır.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. lisansı ile  
Fortius Pharmaceutical Sağlık Ürünleri Limited Şirketi  
Ataşehir /İSTANBUL

## 8. RUHSAT NUMARASI

2019/622

**9.İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 25.11.2019

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-