

## KULLANMA TALİMATI

### TADOCEL 20 mg/0.5 ml İ.V. İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Flakon Damar içine uygulanır.

- **Etkin madde:** Doseksel (Her bir flakon 20 mg doseksel içeren konsantre çözelti içerir)
- **Yardımcı maddeler:** Polisorbat 80, susuz sitrik asit, saf etanol ve enjeksiyonluk su içerir.

**Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.**

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

#### **Bu Kullanma Talimatında:**

1. **TADOCEL nedir ve ne için kullanılır?**
2. **TADOCEL'i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **TADOCEL nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **TADOCEL'in saklanması**

**Başlıkları yer almaktadır.**

#### **1. TADOCEL nedir ve ne için kullanılır?**

TADOCEL, içeriğinde doseksel etkin maddesi bulunan antineoplastik bir ilaçtır.

TADOCEL'in etkin maddesi olan doseksel, taksoidler olarak bilinen bir antikanser ilaç grubuna aittir.

TADOCEL'in her bir flakonu 20 mg doseksel içerir. Beraberinde çözücü flakonu olarak enjeksiyonluk su içinde etanol çözeltisi içerir.

Damar içi infüzyon yolu ile verilen, berrak görümlü, yağlı, sarı renkli bir çözeltidir.

Renksiz, berrak görünüme sahip enjeksiyonluk su içinde etanol çözeltisi içeren çözücüsüyle birlikte ambalajlanır.

TADOCEL, damar içine enjekte edilmeden önce ürünle birlikte bulunan çözücü ile sulandırılarak ön karışım çözeltisi hazırlanır. Hazırlanan ön karışım çözeltisi belirtilen infüzyon çözeltileri ile karıştırılarak damar içine verilir.

TADOCEL 20 mg/0.5 ml i.v. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon, meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, prostat kanseri, mide kanseri ve baş-boyun kanseri tedavisinde kullanılan antineoplastik bir ilaçtır.

- İlerlemiş meme kanserinin tedavisi için TADOCEL tek başına veya doksorubisin veya trastuzumab veya kapesitabin ile birlikte kullanılır.
- Lenf bezi tutulumu bulunan erken evre meme kanserinin tedavisi için TADOCEL doksorubisin veya siklofosfamid ile birlikte kullanılır.
- Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavisi için TADOCEL tek başına veya sisplatin ile birlikte kullanılır.
- Yumurtalık kanserinin tedavisi için TADOCEL tek başına veya platin grubu ile kombinasyon halinde kullanılır.
- Prostat kanseri tedavisi için TADOCEL prednison veya prednisolon ile birlikte kullanılır.
- Yayılmış mide kanserinin tedavisinde, TADOCEL sisplatin ve 5-florourasil ile birlikte kullanılır.
- Baş ve boyun kanserinin tedavisinde, TADOCEL sisplatin ve 5-florourasil ile birlikte kullanılır.

## **2. TADOCEL’i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**

### **TADOCEL’i aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ**

Eğer:

- TADOCEL içeriğindeki etkin maddeye (dosetaksel) veya diğer bileşenlerinden herhangi bir maddeye (polisorbat 80) karşı aşırı hassasiyetiniz varsa,
- Hamile iseniz veya bebeğinizi emziriyorsanız,
- Beyaz kan hücrenizin sayısı çok azsa ( $< 1500$  hücre/mm<sup>3</sup>),
- Şiddetli karaciğer yetmezliğiniz varsa bu ilacı kullanmayınız.

### **TADOCEL’i aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ**

TADOCEL ile her tedavi öncesinde, yeterli kan hücrelerine sahip olup olmadığınızı ve karaciğer fonksiyonlarınızı kontrol için kan testleri yaptırmanız gerekmektedir. Beyaz kan hücresi bozulması durumunda buna bağlı olarak ateş ve enfeksiyonla karşılaşabilirsiniz.

Sıvı tutulması ve alerjik reaksiyonların (ellerin, ayakların ve bacakların şişmesi veya kilo alma) şiddetini azaltmak amacıyla, deksametazon gibi ağız yoluyla alınan kortikosteroidlere TADOCEL tedavisinden 1 gün önce başlanması ve tedavi sonrasında 1 veya 2 gün boyunca devam edilmesi şeklinde ön tedavi yapılması istenecektir.

Kan hücrelerinizin sayısını korumak için tedaviniz sırasında diğer ilaçlarla tedavi verilebilir.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

### **TADOCEL’in yiyecek ve içecek ile kullanılması**

Uygulama yöntemi açısından yiyecek ve içeceklerle etkileşimi yoktur.

### **Hamilelik**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

Eğer hamile iseniz veya hamile kalmayı planlıyorsanız kesinlikle TADOCEL kullanmamalısınız. *Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

## **Emzirme**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

TADOCEL ile tedavi sırasında kesinlikle bebeğinizi emzirmeyiniz.

## **Araç ve makine kullanımı**

Dosetakselin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Ancak bu tıbbi üründeki alkol miktarı araba sürmenizi ve diğer makineleri kullanmanızı etkileyebilir.

## **TADOCEL'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler**

TADOCEL infüzyonluk çözelti konsantresinin her bir ml'si 100 mg saf etanol (alkol) içerir. Çözücü flakon hacminin %9.53'ü kadar saf etanol (alkol) içerir. 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 şartlardan biri sizin için geçerliyse derhal doktorunuza bu konuda bilgi veriniz.

## **Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı**

TADOCEL'in diğer tıbbi ürünlerle olan etkileşimini değerlendirmek amacıyla klinik araştırmalar yapılmamıştır.

Siklosporin, terfenadin, ketokonazol, eritromisin ve troleandomisin içeren ilaçlarla kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Karboplatin ile beraber dikkatli kullanılmalıdır.

Aynı anda ritonavir içeren ilaçları, ketokonazol ya da itrakonazol gibi mantar tedavisinde kullanılan ilaçları alan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır.

*Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.*

## **3. TADOCEL nasıl kullanılır?**

TADOCEL, sağlık personeli tarafından uygulanacaktır, kendi başınıza kullanmayınız.

### **Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:**

Doktorunuz, kilo ve sağlık durumunuza bağlı olarak almanız gereken dozu, vücut yüzey alanınızı (m<sup>2</sup> olarak) hesaplayarak belirleyecektir.

TADOCEL, 3 haftada bir kez infüzyon olarak uygulanacaktır.

### **Uygulama yolu ve metodu:**

TADOCEL, seyreltildikten sonra damar içine (intravenöz) infüzyon olarak uygulanır. İnfüzyon işlemi hastanede uygulanır ve yaklaşık 1 saat sürer.

### **Değişik yaş grupları:**

**Çocuklarda kullanım:** TADOCEL'in çocuklar ve ergenlerde kullanımı ile ilgili deneyim sınırlıdır.

**Yaşlılarda kullanım:** TADOCEL'in yaşlılarda kullanımına ilişkin özel bir doz ayarlaması bulunmamaktadır. Kapesitabin ile kombinasyonda 60 yaş ve üstü hastalar için, kapesitabinin başlangıç dozunun %75'e düşürülmesi önerilmektedir.

**Özel kullanım durumları:**

**Böbrek yetmezliği:** Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda TADOCEL tedavisi ile ilgili veri yoktur.

**Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması doktor tarafından yapılacak ve uygulanacaktır.

*Eğer TADOCEL'in etkisinin çok güçlü veya çok zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise, doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.*

**Kullanmanız gerekenden daha fazla TADOCEL kullandıysanız:**

Bu ilaç uzman bir sağlık personeli tarafından uygulanacağından kullanmanız gerekenden daha fazla TADOCEL'in kullanımı beklenmez. Ancak size fazla doz uygulandığını düşünüyorsanız mümkün olan en kısa sürede, sağlık personelinizi bilgilendirmeniz gerekir.

Doz aşımı durumunda, daha fazla yan etkiyle karşılaşabilirsiniz. Doktorunuz size bu yan etkilere yönelik uygun tedaviyi verecektir.

*TADOCEL'den kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız, bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.*

**TADOCEL'i kullanmayı unutursanız:**

İlacınız uzman bir sağlık personeli tarafından uygulanacağından böyle bir durumun oluşmaması için gereken önlemler alınacaktır.

*Unutulan dozları dengelemek için çift doz uygulamayınız (almayınız).*

**TADOCEL ile tedavi sonlandırıldığındaki oluşabilecek etkiler**

TADOCEL, bir uzman doktor denetiminde kullanılacağı için tedavinizin ne zaman sonlandırılacağına doktorunuz karar verecektir. Doktorunuzun onayı olmadan TADOCEL tedavisini durdurmak hastalığınızın daha kötüye gitmesine neden olabilir. Doktorunuzun onayı olmadan tedaviyi sonlandırmayınız.

**4.Olası yan etkiler nelerdir?**

Tüm diğer ilaçlar gibi, TADOCEL'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Çok yaygın: 10 hastanın en az 1'inde görülebilir.

Yaygın: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Seyrek: 1000 hastanın birinden az görülebilir.

Çok seyrek: 10000 hastanın birinden az görülebilir.

**Enfeksiyonlar**

Çok yaygın: Enfeksiyonlar, kandaki beyaz hücrelerin az olmasına bağlı enfeksiyonlar

Yaygın: Ağızda kandida

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Kırmızı kan hücrelerinde düşüş (kansızlık) ya da kandaki beyaz hücrelerinin sayısının azalması (lökopeni, enfeksiyonlarla savaşmada önemli olan) ve kan pulcuklarının azalması (trombositopeni)

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Alerjiye bağlı döküntü, deri reaksiyonları, kaşınma, göğüs sıkışması, nefes darlığı, nefes alıp vermede güçlük, ateş ya da üşüme, sırt ağrısı, kan basıncında düşme.

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: İştah azalması, iştahsızlık  
Yaygın: Su kaybı

### **Ruh sağlığı ile ilişkili hastalıklar**

Çok yaygın: Uykusuzluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Hissizlik, tat almada değişiklik, baş ağrısı, uyuşma, duyu azalması  
Yaygın: Baş dönmesi, duyu kaybı  
Yaygın olmayan: Bayılma

### **Göz hastalıkları**

Çok yaygın: Gözün iltihaplanması veya göz yaşında artış  
Seyrek: Nadir geçici görme bozukluğu (parlama, parlayan ışıklar)

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: İşitmede bozukluk  
Seyrek: Duyma bozuklukları ve/veya duyma kaybı

### **Kalp hastalıkları**

Yaygın: Düzensiz ya da hızlı kalp atışı, kalp yetmezliği, deri altı dokusunda şişme  
Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği  
Çok seyrek: Göğüs sıkışması; nefes alıp vermede zorluk

### **Damar hastalıkları**

Yaygın: Kan basıncında düşme, kan basıncında artış, kanama  
Yaygın olmayan: Damar iltihaplanması ya da şişme

### **Solunum sistemi ile ilişkili hastalıklar**

Çok yaygın: Nefes alıp vermede güçlük, nefes darlığı, burun ve boğazda iltihaplanma, öksürük, burun kanaması, boğaz ağrısı, kızarıklık, avuç içi şişmesi ya da soyulmaya sebep olabilen ayak tabanlarının şişmesi, burun akıntısı

### **Mide bağırsak sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Ağızda yaralar, diyare, bulantı, kusma, hazımsızlık, ağız içinde iltihap, karın ağrısı, sindirim bozukluğu  
Yaygın: Kabızlık, mide ağrısı, ağız kuruluğu, zor ya da ağrılı yutkunma, aşırı kan kaybı  
Yaygın olmayan: Yemek borusu iltihabı, bağırsak iltihabı, bağırsak delinmesi

### **Karaciğer-safra kesesi ile ilişkili hastalıklar**

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış

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

Çok yaygın: Saç dökülmesi, kızarıklık, döküntü, deri reaksiyonları, tırnaklarda renk değişikliği ile kopması  
Yaygın: Döküntü, kaşıntı

**Kas-kemik sistemi ile ilgili hastalıklar**

Çok yaygın: Sırt ve kemik ağrısı, kas ağrısı

Yaygın: Eklem ağrısı

**Üreme sistemi ile ilgili hastalıklar**

Çok yaygın: Adet düzensizliği

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: El, ayak ve bacaklarda şişme, ağrı, halsizlik, ateş, bitkinlik, yorgunluk ya da grip belirtileri, üşüme, kilo kaybı veya azalması

Yaygın: Göğüs bölgesinde ağrı

Yaygın olmayan: İlacın uygulandığı bölgede deri reaksiyonları

Seyrek: Kan hücrelerinin kanseri

*Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.*

**5. TADOCEL'in saklanması**

*TADOCEL'i çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve orijinal kutusunda saklayınız.*

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

**Ön karışım çözeltisi:** Ön karışım çözeltisi 10 mg/ml dosetaksel içerir ve hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Ancak ön karışım çözeltisi 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında sulandırıldıktan sonra, 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat, 2 °C- 8 °C arasında buzdolabında 8 saat stabildir.

Ön karışım çözeltisi tek kullanımlıktır.

**İnfüzyon çözeltisi:** İnfüzyon çözeltisi 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat içinde kullanılmalıdır.

**Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.**

*Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra TADOCEL'i kullanmayınız.*

**Ruhsat Sahibi:** Actavis İlaçları A.Ş.

Gültepe Mah. Polat İş Merkezi 34394 Levent / Şişli - İSTANBUL

**Üretici:** S.C. Sindan – Pharma S.R.L.

Bükreş/Romanya

*Bu kullanma talimatı 11.07.2011 tarihinde onaylanmıştır.*

## AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR

### 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. Hematolojik toksisite riskini azaltmak için profilaktik G-CSF (granülosit-koloni stimüle edici faktör) kullanılabilir.

Prostat kanseri için prednison veya prednisolonun uygun kullanımı verildiğinde, önerilen ön tedavi kullanımı dosetaksel infüzyonundan 12 saat, 3 saat ve 1 saat önce uygulanan 8 mg oral deksametazondur.

**Meme kanseri:** Opere edilebilir nod-pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde, önerilen dosetaksel dozu  $75 \text{ mg/m}^2$  olup, 6 siklus olarak her 3 haftada bir doksorubisin  $50 \text{ mg/m}^2$  ve siklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$ 'den 1 saat sonra 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. Bir çalışmada başlangıç dosetaksel infüzyonuna ilk doz trastuzumabı takip eden günde başlanmıştır. Önce verilmiş olan trastuzumab dozu iyi tolere edilmiş ise, sonraki dosetaksel dozları trastuzumab infüzyonunun tamamlanmasını takiben hemen uygulanmıştır. Trastuzumab dozajı ve uygulaması için, kısa ürün bilgilerine bakınız.

Kapesitabin ile kombinasyon halinde, önerilen dosetaksel dozu üç haftada bir  $75 \text{ mg/m}^2$  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 bilgilerine 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. Hastalara (sisplatin uygulamasından önce ve sonra), antiemetikler ve uygun hidrasyonlarla premedikasyon yapılmalıdır. Hematolojik toksisite riskini hafifletmek için profilaktik olarak G-CSF kullanılabilir.

Febril nötropeni ve enfeksiyon insidansını azaltmak amacıyla, her kürün 5. gününden başlayarak 10 gün süreyle, oral florokinolon veya eşdeğeri intravenöz antibiyotiklerin verilmesi önerilir.

- Kemoterapi indüksiyonunu takiben radyoterapi  
İnoperabl lokal ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanserinin tedavisi için önerilen dosetaksel dozu, 1. gün, 1 saatlik  $75 \text{ mg/m}^2$ 'lik sisplatin dozunu takiben 1 saatlik infüzyon

olarak uygulanan  $75 \text{ mg/m}^2$ 'dir. Bunu 5 gün boyunca devamlı infüzyon olarak uygulanan günde  $750 \text{ mg/m}^2$  dozunda 5-fluorourasil takip eder. Bu rejim, 4 kür için her 3 haftada bir uygulanır. Kemoterapiyi takiben hastalar radyoterapi almalıdır.

- Kemoterapi indüksiyonunu takiben kemoradyoterapi  
Lokal ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli (teknik olarak anrezektabl, düşük olasılıklı cerrahi tedavi ve organın korunmasını amaçlayan) hastaların tedavisi için önerilen dosetaksel dozu, 1. gün 3 saatlik infüzyonda 30 dakika olarak uygulanan  $100 \text{ mg/m}^2$  sisplatin takiben 1 saatlik infüzyon olarak  $75 \text{ mg/m}^2$ 'dir. Bunu 1. günden 4. güne kadar devamlı infüzyon olarak uygulanan günde  $1000 \text{ mg/m}^2$  dozunda 5-fluorourasil takip eder. Bu rejim, 3 kür için her 3 haftada bir uygulanır. Kemoterapiyi takiben hastalar, kemoradyoterapi almalıdır.

**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-fluorourasil 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.

## 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, bir haftadan fazla bir süreyle nötrofil  $<500 \text{ hücre/mm}^3$ -olduğu ağır nötropeni, ağır veya kümülatif deri reaksiyonları veya ciddi periferik nöropati görülen hastalarda TADOCEL dozu  $100 \text{ mg/m}^2$ 'den  $75 \text{ mg/m}^2$ 'ye veya  $75 \text{ mg/m}^2$ 'den  $60 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülmelidir. Bu reaksiyonlar hastada  $60 \text{ mg/m}^2$  dozda da meydana gelmeye devam ederse, tedavi kesilmelidir.

### Meme kanseri için adjuvan tedavi

Meme kanseri için adjuvan tedavi uygulanan ve komplike nötropeni (uzun süreli nötropeni, febril nötropeni ya da enfeksiyon dahil) görülen hastalarda yapılan pivotal çalışmada, takip eden siklularda profilaktik G-CSF kullanımı (örneğin 4 ila 11. günler arası) önerilmiştir. Bu reaksiyonu yaşamaya devam eden hastalarda G-CSF kullanımı sürdürülmeli ve aldıkları TADOCEL dozu  $60 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülmelidir.

Bununla birlikte, klinik uygulamada nötropeni daha erken dönemde ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hastanın taşıdığı nötropeni riskine ve geçerli önerilere bağlı olarak G-CSF kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır. Evre 3 ya da 4 stomatit bulunan hastalarda uygulanan doz  $60 \text{ mg/m}^2$ 'ye düşürülmelidir.

### Sisplatin ile kombinasyonda

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



### **Kapesitabin ile kombinasyonda**

- Dosetaksel ile kombine edildiğinde kapesitabin doz modifikasyonları için, kapesitabin kısa ürün bilgilerine bakınız.
- Bir sonraki TADOCEL / kapesitabin tedavisi zamanında devam eden Derece 2 toksisitenin ilk kez görüldüğü hastalar için, tedaviyi Derece 0-1'e gerileyinceye kadar geciktiriniz ve orijinal dozun %100'ü oranında devam ediniz.
- Tedavi uygulaması sırasında herhangi bir zamanda Derece 2 toksisitenin ikinci kez geliştiği ya da bir Derece 3 toksisitenin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0-1'e gerileyinceye kadar 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 dozunu kesiniz.

Trastuzumab doz modifikasyonları için, kısa ürün bilgilerine bakınız.

### **Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon**

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 ulaşınca kadar, hastalar izleyen dosetaksel sikluslarıyla tekrar tedavi edilmemelidir. Bu toksisitelerin devam etmesi halinde tedavi kesilmelidir (Tedavi sırasında doz ayarına bakınız).

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

<b>Toksosite</b>	<b>Doz ayarlaması</b>
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/mukozit 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/mukozit derece 4	İlk epizod: Daha sonraki tüm sikluslarda yalnızca 5-FU'yu kesin. İkinci epizod: TADOCEL dozunu %20 oranında azaltın.

Sisplatin ve florourasil doz ayarlamaları için, ürünlere ait kısa ürün bilgilerine bakınız.

### **Uygulama şekli:**

TADOCEL, damar içine enjekte edilmeden önce ürünle birlikte bulunan çözücü ile sulandırılarak ön karışım çözeltisi hazırlanır. Hazırlanan ön karışım çözeltisi belirtilen infüzyon çözeltileri ile karıştırılarak damar içine verilir

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

#### **Böbrek yetmezliği:**

TADOCEL'in böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

**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 aralığının üst sınırının 1,5 katından daha yüksek olan, beraberinde alkali fosfataz düzeyi normalin üst aralığının 2,5 katından daha yüksek olan hastalara önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m<sup>2</sup> 'dir. Serum bilirubin düzeyi normal değer 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 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 alkali 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.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklar ve adolesanlarda deneyim sınırlıdır.

**Geriatrik popülasyon:**

Geriatrik popülasyon popülasyon farmakokinetiği esas alınarak yaşlılarda kullanımına ilişkin özel bir talimat bulunmamaktadır.

Kapesitabin ile kombinasyonda 60 yaş ve üstü hastalar için, kapesitabin başlangıç dozunun %75'e düşürülmesi önerilmektedir.

**İntravenöz uygulama için hazırlanması**

TADOCEL antineoplastik bir ajan olup, diğer potansiyel toksik bileşikler gibi TADOCEL çözeltilerinin manipülasyonu ve hazırlanması sırasında dikkatli olunması gerekir. İşlem sırasında eldiven giyilmesi gerekmektedir.

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

**a) TADOCEL ön karışım çözeltisinin (10 mg dosetaksel/ml) hazırlanması**

Eğer soğutucuda saklanıyor ise gerekli sayıda TADOCEL enjeksiyonluk konsantre flakonu ile seyreltici flakonu çıkarılır. Flakonlar 5 dakika süreyle 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında bekletilir.

Seyreltici flakonu içeriğinin tamamı flakon kısmen yan yatırılarak aseptik şartlarda bir şırıngaya çekilir ve TADOCEL enjeksiyonluk konsantre flakonuna aktarılarak ön karışım çözeltisi hazırlanır.

Her ön karışım çözeltisi flakonu konsantre ile seyrelticinin tamamen karışmasını sağlamak amacıyla yaklaşık 45 saniye elle döndürülerek karıştırılır. Çalkalanmamalıdır.

TADOCEL ön karışım çözeltisi 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 5 dakika bekletilir ve homojen ve berrak olup olmadığı kontrol edilir (formülasyondaki polisorbitat 80 nedeniyle 5 dakikadan sonra bile köpük oluşabilir).

Ön karışım çözeltisi 10 mg/ml dosetaksel içerir ve hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Ancak ön karışım çözeltisi 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında sulandırıldıktan sonra, 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında 4 saat, 2 °C- 8 °C arasında buzdolabında 8 saat stabildir.

**b) İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması**

Hasta için gerekli dozu elde etmek için birden fazla ön karışım flakonu gerekli olabilir. Mg cinsinden ifade edilmek üzere, hasta için gerekli doz esas alınarak, 10 mg/ml dosetaksel ihtiva eden ön karışım, ucuna iğne takılı bir şırınga yardımıyla gerekli sayıda ön karışım flakonundan çekilir. Örneğin, 140 mg dosetaksel içeren bir doz için 14 ml dosetaksel ön karışım çözeltisi gerekli olacaktır.

200 mg dosetakselden daha yüksek bir doz gerekli olduğu takdirde, 0.74 mg/ml dosetaksel konsantrasyonunun aşılması için daha büyük hacimde bir infüzyon taşıyıcısı kullanılmalıdır.

Gerekli miktarda TADOCEL ön karışım çözeltisi 250 ml'lik %0.9 Sodyum klorür çözeltisi veya %5 Glukoz çözeltisi içeren infüzyon torbasına (PVC içermeyen) veya şişesine enjekte edilir.

İnfüzyon torbası (PVC içermeyen) veya şişe elle döndürme hareketi ile karıştırılır.

Bütün parenteral mamullerde olduğu gibi, TADOCEL ön karışım çözeltisi veya infüzyon çözeltisi kullanımdan önce incelenmeli, çökelti varsa, bu çözeltili atılmalıdır.

TADOCEL infüzyon çözeltisi 25°C'nin altındaki oda ısısında ve normal aydınlatma altında 1 saat süreli infüzyon olarak aseptik olarak uygulanmalıdır.

İnfüzyon çözeltisi 25 °C'nin altında oda sıcaklığında 4 saat içinde kullanılmalıdır.