

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Dosetaksel 80 mg/4 ml

Yardımcı maddeler:

50/50 (h/h) oranında polisorbitat80/etanol (susuz) içerir.

Polisorbitat 80 52,0 (a/h)

Etanol (susuz) 39,5 (a/h)

Her bir flakon 2 ml (1,58 g) etanol (susuz) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

İnfüzyon için konsantre çözelti

Berrak, renksizden soluk sarıya değişen renkteki konsantre çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

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

DOCETAXEL KABI 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.

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

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

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

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

DOCETAXEL KABI, 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

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

DOCETAXEL KABI platine sensitif veya platine refrakter nüks over kanserlerinde endikedir.

Baş-boyun kanseri

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

Prostat kanseri

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

Mide Adenokarsinomu

DOCETAXEL KABI, 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 DOCETAXEL KABI uygulamasından bir gün önce başlamak üzere, 3 gün süreyle günde 16 mg (günde iki defa 8 mg) deksametazon gibi, sadece oral kortikosteroidlerden oluşmalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hematolojik toksisite riskini

azaltmak için profilaktik G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) kullanılabilir.

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

DOCETAXEL KABI üç hafta arayla bir saatlik infüzyon şeklinde uygulanır.

Meme kanseri

Opere edilebilir nod-pozitif ve nod-negatif meme kanserinin adjuvan tedavisinde, önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m² olup, 6 kürolarak her 3 haftada bir doksorubisin 50 mg/m² ve siklofosfamid 500 mg/m²'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: AC (Siklus 1 – 4): doksorubisin (A) 60 mg/m² takiben siklofosfamid (C) 600 mg/m², üç hafta arayla (4 kür olarak) uygulanır. TH (Siklus 5 – 8): dosetaksel (T) 100 mg/m² üç hafta arayla, (4 kür olarak) uygulanır ve aşağıdaki programa göre haftada bir trastuzumab uygulanır:

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

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

2. Gün: dosetaksel 100 mg/m²

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

- Siklus 6 – 8:

1 Gün: dosetaksel 100 mg/m² ve trastuzumab 2 mg/kg

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

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

• TCH: TCH (Siklus 1 – 6): dosetaksel (T) 75 mg/m² dozda ve karboplatin (C) Eğri Altındaki Alan (EAA) 6 mg/ml/dak. olduğunda, üç hafta arayla uygulanır ve aşağıdaki programa göre haftada bir trastuzumab (H) uygulanır:

- Siklus 1:

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

2. Gün: dosetaksel 75 mg/m² ve karboplatin Eğri Altındaki Alan (EAA) 6 mg/ml/dak. olacak şekilde

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

- Siklus 2 – 6:

1.Gün: dosetaksel 75 mg/m² arkasından karboplatin Eğri Altındaki Alan (EAA) 6 mg/ml/dak. olacak şekilde ve trastuzumab 2 mg/kg

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

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

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

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

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

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

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

Over kanseri

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

Baş ve boyun kanseri

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

Prostat kanseri

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

Mide Adenokarsinomu

Mide adenokarsinomu için önerilen dozetaksel dozu, 1 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m², ardından 1 ila 3 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m²sisplatin (her ikisi yalnızca 1. günde) ve bunu takiben sisplatin infüzyonunun sonunda başlayarak 5 gün süreyle 24 saatlik devamlı infüzyon olarak verilen günde 750 mg/m² 5-flourourasil 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 DOCETAXEL KABI tedavisinin en önemli kısmını oluşturur. DOCETAXEL KABI nötrofil sayısı en az 1500 hücre/mm³ oluncaya kadar verilmemelidir.

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

Meme kanseri için adjuvan tedavi:

Meme kanseri için adjuvan tedavide dosetaksel, doksorubisin ve siklofosamid (TAC) alan hastalarda primer G-CSF profilaksisi düşünülmelidir. Febril nötropeni ve/veya nötropenik enfeksiyon yaşayan hastalarda takip eden sikluslarda aldıkları DOCETAXEL KABI dozu 60 mg/m²'ye düşürülmelidir (Bakınız Bölüm 4.4 ve 4.8).

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

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

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

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

Sisplatin ile kombinasyonda:

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

Kapesitabin ile kombinasyonda:

- Dosetaksel ile kombine edildiğinde kapesitabin doz modifikasyonları için, kapesitabin ürün özellikleri özetine bakılmalıdır.
- Bir sonraki DOCETAXEL KABI/ kapesitabin tedavisi zamanında devam eden bir Derece 2 toksisitenin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0 - 1'e gerileyinceye değin geciktiriniz ve orijinal dozun %100'ü oranında devam edilmelidir.
- Tedavi uygulaması sırasında herhangi bir zamanda bir Derece 2 toksisitenin ikinci kez geliştiği ya da bir Derece 3 toksisitenin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0 - 1'e gerileyinceye değin geciktiriniz ve sonra DOCETAXEL KABI 55 mg/m² ile tedaviye devam edilmelidir.
- Daha sonra görülen herhangi bir toksisite ya da herhangi bir Derece 4 toksisite için, DOCETAXEL KABI dozu kesilmelidir.

Trastuzumab doz modifikasyonları için, kısa ürün bilgilerine bakınız.

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyonda:

G-CSF uygulamasına karşın bir febril nötropeni, sürekli nötropeni ya da nötropenik enfeksiyon epizodu görülmesi halinde, dozetaksel dozu 75 mg/m²'den 60 mg/m²'ye azaltılmalıdır. Daha sonra komplike nötropeni epizodlarının görülmesi halinde, dozetaksel dozu 60 mg/m²'den 45 mg/m²'ye azaltılmalıdır. Derece 4 trombositopeni durumunda, dozetaksel dozu 75 mg/m²'den 60 mg/m²'ye azaltılmalıdır. Nötrofiller > 1.500 hücre/mm³ düzeyine ve trombositler > 100.000 hücre/mm³ düzeyine ulaşınca kadar, hastalar izleyen dozetaksel 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 DOCETAXEL KABI 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 DOCETAXEL KABI dozunu %20 oranında azaltın. |
| Diyare derece 4 | İlk epizod: DOCETAXEL KABI 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: DOCETAXEL KABI dozunu %20 oranında azaltın. |
| Stomatit derece 4 | İlk epizod: daha sonraki tüm sikluslarda yalnızca 5-FU'yu kesin. Üçüncü epizod: DOCETAXEL KABI dozunu %20 oranında azaltın. |

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

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

Uygulama şekli

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Tek ajan olarak, 100mg/m² dozda dozetaksel 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 dozetaksel dozu 75 mg/m²'dir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Serum bilirubin düzeyi normal değer üstünde olan, ve/veya ALT ve AST değerleri normalin üst sınırının 3,5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkalen fosfataz değeri normalin üst sınırının 6 katından daha yüksek olan hastalara doz azaltılması önerilmez ve kesinlikle endike olmadıkça dozetaksel 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 DOCETAXEL KABI'nin nazofaringeal karsinomadaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. DOCETAXEL KABI'nin meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat kanseri, gastrik karsinoma ve Tip II ve III az diferansiye nasopharyngeal karsinoma dışındaki baş-boyun kanserinde pediyatrik popülasyonda kullanımı yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

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

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hematolojik etkiler:

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

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

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel (TCF) ile tedavi edilen hastalarda, hastalar profilaktik G-CSF 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. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

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 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

Hipersensitivite reaksiyonları:

Hastalar hipersensitivite reaksiyonları açısından, özellikle birinci ve ikinci kürlerde yakından izlenmelidir. DOCETAXEL KABI 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 DOCETAXEL KABI infüzyonuna derhal son verilmeli ve agresif tedavi uygulanmalıdır. Ağır hipersensitivite reaksiyonları görülmüş olan hastalar DOCETAXEL KABI ile tekrar riske sokulmamalıdır.

Deri reaksiyonları:

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

Sıvı tutulması:

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 düzeltilmesine yardımcı olacaktır. Dosetaksel tedavisine yeniden başlamanın sağlayacağı yarar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Dosetaksel 100 mg/m² dozda tek ajan olarak, serum transaminaz düzeyleri (ALT, AST) normal değerlerin üst sınırı'nın 1.5 katından daha yüksek ve beraberinde serum alkalin fosfataz düzeyleri normal değerlerin üst sınırı'nın 2.5 katından daha yüksek olan hastalara uygulandığında, sepsis de dahil sebeplerle toksik ölüm, ölümcül olabilecek gastrointestinal hemoraji, febril nötropeni, enfeksiyonlar, trombositopeni, stomatit ve asteni gibi ciddi yan etkilerin insidansı artmaktadır. Bu nedenle karaciğer fonksiyon test (KFT) sonuçları yüksek olan hastalarda önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m² olmalı ve KFT'leri başlangıçta ve her kür öncesi ölçülmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Serum bilirubin düzeyi normal değerinin üstünde olan, ve/veya ALT ve AST değerleri normalin üst sınırının 3.5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkalin 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 alkalin fosfataz değeri normalin üst sınırının >2.5xULN daha fazla olan ve bilirubin değeri normalin üst sınırının >1 ULN daha fazla olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastalarda doz ayarlaması önerilmez ve dosetaksel kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dosetakselin kombinasyon tedavileriyle ilgili veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

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

Sinir sistemi:

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

Kardiyak toksisite:

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

Trastuzumab ile kombinasyon halinde DOCETAXEL KABI tedavisi uygulanacak 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 bilgilerine bakınız.

Göz hastalıkları:

Diğer taksanlarla olduğu gibi, dosetakselle tedavi edilen hastalarda da sistoid maküler ödem bildirilmiştir. Görme bozukluğu gelişen hastalara, derhal tam göz muayenesi yapılmalıdır. Sistoid maküler ödem tanısı konması halinde, dostekasel 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 n6tropeni

Komplike n6tropeni (uzun s6reli n6tropeni, febril n6tropeni ya da enfeksiyon dahil) bulunan hastalar için G-CSF kullanılması ve dozun azaltılması d6ş6n6lmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama Şekli).

Gastrointestinal reaksiyonlar

N6tropeni ile birlikte ya da n6tropeni olmaksızın erken d6nemde 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 d6nemi boyunca konjestif kalp yetmezliği semptomları açısından takip edilmelidir. Nod pozitif meme kanseri için TAC rejimi ile tedavi edilen hastalarda, tedaviyi takip eden ilk yıl içinde KKY riskinin daha y6ksek olduğu g6sterilmiŐtir (bkz. B6l6m 4.8 ve 5.1).

L6semi

Adjuvan meme kanseri tedavisinde gecikmiŐ miyelodisplazi veya miyeloid l6semi hematolojik takip gerektirir.

4+ nod6l bulunan hastalar

TAC için 4+ nod6l bulunan hastalardaki yarar, hastalısız sağkalım ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından, TAC için 4+ nod6l bulunan hastalardaki pozitif yarar/risk oranı nihai analizde tam olarak belirlenmemiŐtir (bkz. 5.1 Farmakodinamik 6zellikler).

YaŐlı hastalar

Doksorubisin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde dosektaksel kullanan >70 yaŐındaki hastalara ilişkin veriler sınırlıdır.

AC-TH ve TCH rejimlerindeki yaŐlı hastaların oranı sırasıyla % 5.5 ve % 6.6 olduğundan istenmeyen etkilerle ilgili olarak yaŐa bağlı (65 yaş altı ve 65 ve 6st6 yaŐtakiler için) bir sonuç çıkarabilmek için bu oranlar çok sınırlıdır.

Bir prostat kanseri araştırmasında her 6 haftada bir dosektaksel ile tedavi edilen 333 hastadan 209'u 65 yaş veya 6zerinde ve 68'inin 75 yaş 6zerinde olduğu kaydedilmiŐtir. Her 6 haftada bir dosektaksel ile tedavi edilen hastalarda, tırnaklarda deđiŐiklik insidansı, 65 yaş veya 6zerindeki hastalarda daha geç hastalara kıyasla $\geq 10\%$ daha y6ksek oranlarda g6r6lm6Őtir. Ateş, diyare, anoreksi ve periferal 6dem insidansı 75 yaş veya 6zerindeki hastalarda 65 yaşın altındaki hastalara kıyasla $\geq 10\%$ daha y6ksek oranda g6r6lm6Őtir.

Mide kanseri araştırmasında sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosektaksel ile tedavi edilen 300 hastadan (alıŐmanın faz III b6l6m6nde 221 hasta ve çalışmanın faz II b6l6m6nde 79 hasta) 74 hastanın 65 yaş veya 6zerinde ve 4 hastanın 75 yaş veya 6zerinde olduğu kaydedilmiŐtir. YaŐlı hastalarda ciddi advers olay insidansı geç hastalara kıyasla daha y6ksek bulunmuştur. AŞağıdaki advers olayların (t6m dereceler) insidansı, 65 yaş veya 6zerindeki hastalarda geç hastalara kıyasla $\geq 10\%$ daha y6ksek oranlarda meydana gelmiŐtir: letarji, stomatit, n6tropenik enfeksiyon. TCF ile tedavi edilen yaŐlı hastalar takından izlenmelidir.

Bu tıbbi üründe hacmin % 50'si kadar etanol (alkol) vardır; örneğin her 1 ml'lik flakonda 0.395 g (0.5 ml), etanol içerir. Bu miktar 10 ml bira veya 4 ml şaraptaki alkole eşdeğerdir.

Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir.

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

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 DOCETAXEL KABI ve bu ilaçlar aynı anda uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

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

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

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

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

Tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon metodu kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Dosetaksel lipofilik bir maddedir ama DOCETAXEL KABI'nin anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. DOCETAXEL KABI'nin 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 fetotoksik olduğu ve farelerde üremeyi azalttığı bildirilmiştir.

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dosetakselin araç ve makine kullanımı üzerine yapılmış araştırma yoktur.

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

4.8 İstenmeyen etkiler

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

Adjuvan meme kanseri

- Doksorubisin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde dosetaksel alan 1276 hasta (TAX 316 çalışmasında 744 hasta ve GEICAM 9085 araştırmasında 532 hasta) (klinik açıdan önemli tedaviyle ilişkili istenmeyen etkiler sunulmaktadır).
- Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan, doksorubisin ve siklofosfamid alan ve arkasından trastuzamab ile kombine dosetaksel uygulanan (AC-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/m² 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/m² 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 ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut verilerle tahmin edilemeyen).

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

Tek başına DOCETAXEL KABI'nin en yaygın olarak bildirilen istenmeyen etkileri nötropeni, (geri dönüşlü, kümülatif olmayan, taban değere dönmesi 7 gün alan ve ciddi nötropeninin (< 500 hücre/mm³, 7 gün sürdüğü), anemi, alopesi, bulantı, kusma, stomatit, diyare ve astenidir. DOCETAXEL KABI 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, dosektaksel monoterapisi ile karşılaştırıldığında ciddi advers olay insidansında (%31'e karşı %40) ve Derece 4 advers olay insidansında (%23'e karşı %34) artış saptanmıştır.

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

Bildirilen istenmeyen etkiler:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

| | | | |
|---|---|--|------------------------|
| Sinir sistemi hastalıkları | Periferik duyuşal nöropati (G3: %4.1); Periferik motor nöropati (G3/4: %4); Tat alma duyuşunda bozukluk (ağır % 0,07) | | |
| Kardiyovasküler hastalıklar | | Aritmi (ağır G3/4: %0,7) | Kardiyak yetmezlik |
| Vasküler hastalıklar | | Hipotansiyon; Hipertansiyon, Hemoraji | |
| Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar | Dispne (ağır %2.7). | | |
| Gastrointestinal hastalıklar | Stomatit (G3/4: %5.3); Diyare (G3/4: %4); Bulantı (G3/4: %4); Kusma (G3/4: %3). | Konstipasyon (ağır %0,2); Abdominal ağrı (ağır %1); gastrointestinal kanama (ağır %0,3). | Özofajit (ağır: % 0,4) |
| Deri ve derialtı dokusu hastalıkları | Alopesi; Deri reaksiyonları (G3/4: %5,9); Tırnakta değişiklikler (ağır %2,6). | | |
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu 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) | |
| Laboratuvar bulguları | | G3/4 kan bilirubin artışı (<%5); G3/4 kan alkalen fosfataz artışı (<%4); G3/4 AST artışı (<%3); G3/4 ALT artışı (<%2). | |

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: G3/4 trombositopeni ile bağıntılı kanama episodları.

Sinir sistemi hastalıkları

Tek ajan olarak 100 mg/m² dosektaksel ile tedavi edilen ve nörotoksisite gelişen hastaların % 35,3'ünde bu olayların reversibl olduğuna dair veriler mevcuttur. Olaylar 3 ay içinde spontan olarak düzelmiştir.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Dosektaksel ile tedavi edilen hastalarda ortalama kümülatif doz 1000 mg/ m², sıvı retansiyonunun düzelmesi için geçen zaman ortalama 16.4 haftadır (0-42 hafta). Orta şiddette ve

ciddi sıvı retansiyonunun başlangıcı, premedikasyon alan hastalarda, premedikasyon almayan hastalara kıyasla daha geç meydana gelmektedir. (medyan kümülatif doz 818,9 mg/ m² ve 489,7 mg/ m²). Ancak tedavinin daha erken aşamalarında sıvı retansiyonu meydana gelen vakalar da bildirilmiştir.

- Dosektaksel 75 mg/m² tek ajan

| MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması | Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10 | Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10 |
|---|--|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Enfeksiyonlar (G3/4: %5) | |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları | Nötropeni (G4: %54,2); Anemi (G3/4: %10,8); Trombositopeni (G4: %1,7) | Febril nötropeni |
| İmmün sistem 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) |
| Kardiyovasküler hastalıklar | | Aritmi (ağır değil) |
| Vasküler hastalıklar | | Hipotansiyon |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı (G3/4: %3,3); Stomatit (G3/4: %1,7); Kusma (G3/4: %0,8); Diyare (G3/4: %1,7). | Konstipasyon |
| Deri ve deri altı dokusu hastalıkları | Alopesi; Deri reaksiyonları (G3/4: %0,8) | Tırnakta değişiklikler (ağır %0,8) |
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | | Miyalji |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Asteni (ağır %12,4); Sıvı tutulması (ağır: %0,8); Ağrı. | |
| Laboratuvar bulguları | | G3/4 kan bilirubin artışı (<%2) |

- Dosektaksel 75 mg/m² 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 lenfatik sistem hastalıkları | Nötropeni (G4: %91,7); Anemi (G3/4: %9,4); Febril nötropeni; Trombositopeni (G4: %0,8) | | |
| İmmün sistem 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) | |
| Kardiyovasküler hastalıklar | | Kardiyak yetmezlik; Aritmi (ağır değil) | |
| Vasküler hastalıklar | | | Hipotansiyon |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı (G3/4: %5); Stomatit (G3/4: %7,8); Diyare (G3/4: %6,2); Kusma (G3/4: %5); Konstipasyon | | |
| Deri ve deri altı dokusu hastalıkları | Alopesi; Tırnakta değişiklikler (ağır %0,4) Deri reaksiyonları (ağır değil) | | |
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | | Miyalji | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Asteni (ağır %8,1); Sıvı tutulması (ağır: % 1,2); Ağrı. | İnfüzyon yeri reaksiyonu | |
| Laboratuvar bulguları | | G3/4 kan bilirubin artışı (<%2,5); G3/4 kan alkale fosfataz artışı (<%2,5) | G3/4 AST artışı (<%1); G3/4 ALT artışı (<%1). |

• Dosektaksel 75 mg/m² ve sisplatin kombinasyonu

| MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması | Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10 | Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10 | Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥1/1000 ila <1/100 |
|---|--|---|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Enfeksiyon (G3/4: %5,7) | | |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları | Nötropeni (G4: %51,5); Anemi (G3/4: %6,9); Trombositopeni (G4: %0,5) | Febril nötropeni | |
| İmmün sistem 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) | | |

| | | | |
|---|---|---|--|
| Kardiyovasküler hastalıklar | | Aritmi (G3/4: %0,7) | Kalp yetmezliği |
| Vasküler hastalıklar | | Hipotansiyon (G3/4: %0,7) | |
| Gastrointestinal bozukluklar | Bulantı (G3/4: %9,6); Kusma (G3/4: %7,6); Diyare (G3/4: %6,4); Stomatit (G3/4: %2) | Konstipasyon | |
| Deri ve deri altı dokusu hastalıkları | Alopesi; Tırnakta değişiklikler (ağır %0,7); Deri reaksiyonları (G3/4: %0,2) | | |
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | Miyalji (ağır %0,5) | | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Asteni (ağır %9,9); Sıvı tutulması (ağır: %0,7); Ateş (G3/4: %1,2) | İnfüzyon yeri reaksiyonu; Ağrı | |
| Laboratuvar bulguları | | G3/4 kan bilirubin artışı (%2,1); G3/4 ALT artışı (%1,3) | G3/4 AST artışı (%0,5); G3/4 kan alkalın fosfataz artışı (%0,3) |

• Dosektaksel 100 mg/m² ve trastuzumab kombinasyonu

| MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması | Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$ | Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $< 1/10$ |
|---|---|---|
| Kan ve lenfatik sistem 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 | Göz yaşı salgısında artış; Konjunktivit | |
| Kardiyak hastalıklar | | Kalp yetmezliği |
| Vasküler hastalıklar | Lenfödem | |
| Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar | Epistaksis; Faringolaringeal ağrı; Nazofarenjit; Dispne; Öksürük; Rinore | |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı; Diyare; Kusma; Konstipasyon; Stomatit; Dispepsi; Abdominal ağrı | |

| | | |
|---|---|---------------------|
| Deri ve deri altı dokusu hastalıkları | Alopesi; Eritem; Döküntü; Tırnaklarda bozukluk | |
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | Miyalji; Artralji; Ekstremitelerde ağrı; Sırt ağrısı; Kemik ağrısı | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Asteni; Periferik ödem; Yüksek ateş; Bitkinlik; Mukoza enflamasyonu; Ağrı; İnfluenza benzeri hastalık; Göğüs ağrısı; Titremeler | Letarji (uyuşukluk) |
| Laboratuvar bulguları | Kilo artışı | |

Kardiyak hastalıklar

Dosektaksel + trastuzumab alan hastaların %2,2'sinde kalp yetmezliği görülürken, yalnız dosektaksel verilen hastalarda kalp yetmezliği görülmemiştir. dosektaksel + trastuzumab kolunda hastaların %64'ü ve tek başına dosektaksel kolunda hastaların %55'i daha önce adjuvan tedavi olarak antrasiklin almıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tek başına dosektaksel alan hastalar ile karşılaştırıldığında (NCI-CTC kriteri kullanılarak derece 3/4 nötropeni %22'ye karşı %32) trastuzumab ve dosektakseli birlikte alan hastalarda hematolojik toksisite artmıştır. 100 mg/m²lik dozda tek başına dosektakselin, 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 dosektakseli birlikte alan hastalarda (tek başına dosektaksel alan hastalar için %17'ye karşı %23) febril nötropeni/nötropenik sepsis insidansı da artmıştır.

- Dosektaksel 75 mg/m² ve kapesitabin kombinasyonu

| MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması | Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10 | Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10 |
|---|--|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | | Oral kandidiyazis (G3/4: <% 1) |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıklar | 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, torasik ve mediastinal hastalıklar | Boğaz ağrısı (G3/4: %2) | Dispne (%7; G3/4: %1); Öksürük (G3/4: <%1); Epistaksis (G3/4: <% 1) . |

| | | |
|---|--|---|
| Gastrointestinal hastalıklar | Stomatit (G3/4: %18); Diyare (G3/4: %14); Bulantı (G3/4: %6); Kusma (G3/4: %4); Konstipasyon (G3/4: %1); Abdominal ağrı (G3/4: %2); Dispepsi | Üst abdominal ağrı; Ağız kuruluğu |
| Deri ve deri altı dokusu 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; Onkoliz G3/4:%1) |
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | Miyalji (G3/4: % 2); Artralji (G3/4: % 1) | Ekstremitede ağrı (G3/4: < % 1); Sırt ağrısı (G3/4: % 1) |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Asteni (G3/4: %3); Pireksi (G3/4: %1); Bitkinlik/Zayıflık (G3/4: %5); Periferik ödem (G3/4: %1) | Letarji; Ağrı |
| Laboratuvar bulguları | | Kilo kaybı; G3/4 kanda bilirubin artışı (% 9) |

• Dosektaksel 75 mg/m² ve prednison veya prednisolon kombinasyonu

| MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması | Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10 | Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10 |
|---|---|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Enfeksiyon (G3/4: % 3.3) | |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları | Nötropeni (G3/4: %32); Anemi (G3/4: %4,9) | Trombositopeni (G3/4: %0,6) Febril nötropeni |
| İmmun sistem hastalıklar | | Hipersensitivite (G3/4: %0,6) |
| Metabolizma ve beslenme hastalıklar | Anoreksi (G3/4: % 0,6) | |
| Sinir sistemi hastalıklar | 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, torasik ve mediastinal hastalıklar | | Epistaksis (G3/4: %0); Dispne (G3/4: %0.6); Öksürük (G3/4: %0) |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı (G3/4: %2.4); Diyare (G3/4: % 1.2); Stomatit/Farenjit (G3/4: %0,9); Kusma (G3/4: % 1,2) | |
| Deri ve deri altı dokusu hastalıkları | Alopesi; Tırnak bozukluğu (ağır değil) | Pul pul döküntü (G3/4: <%0,3) |

| | | |
|---|---|--|
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | | Artralji (G3/4: % 0,3); Miyalji (G3/4: % 0,3) |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Bitkinlik (G3/4: %3,9); Sıvı tutulması (ağır %0,6) | |

- Nod pozitif (TAX 316) ve nod negatif (GEICAM 9805) meme kanseri hastalarında, dosektaksel 75 mg/m², doksorubisin ve siklofosfamid 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: %2,6) | | |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları | Anemi (G3/4: %3); Nötropeni (G3/4: %59,2); Trombositopeni (G3/4: %1,6); Febril nötropeni (G3/4: Geçerli değil) | | |
| İmmün sistem hastalıkları | | Hipersensitivite (G3/4: %0,6) | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Anoreksi (G3/4: %1,5) | | |
| Sinir sistemi hastalıkları | Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: %0,6); Periferik 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) | Göz yaşı salgısında artış (G3/4: <%0,1); | |
| Kardiyovasküler hastalıklar | | Aritmi (G3/4: %0,2) | |
| Vasküler hastalıklar | Sıcak basması (G3/4: %0,5) | Hipotansiyon (G3/4: %0) Flebit (G3/4: %0); | Lenfödem (G3/4: %0) |
| Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar | | Öksürük (G3/4: %0) | |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı (G3/4: %5,0); Stomatit (G3/4: %6,0); Kusma (G3/4: %4,2); Diyare (G3/4: %3,4); Konstipasyon (G3/4: %0,5) | Abdominal ağrı (G3/4: %0,4) | |
| Deri ve deri altı dokusu hastalıkları | Alopesi (G3/4:<%0,1); Deri bozuklukları(G3/4: %0,6); Tırnak bozuklukları (G3/4: %0,4) | | |

| | | | |
|---|---|--|--|
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | Miyalji (G3/4: %0,7); Artralji (G3/4: %0,2) | | |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları | Amenore (G3/4: Geçerli değil) | | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Asteni (G3/4: %10); Ateş (G3/4: Geçerli değil); Periferik ödem (G3/4: %0,2) | | |
| Laboratuvar bulguları | | Kilo artışı (G3/4: %0); Kilo kaybı (G3/4: %0,2) | |

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

TAX 316 çalışmasında, TAC grubunda 26 hasta (%3.5) ve FAC grubunda 17 hastada (%2.3) konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkmıştır. Her iki grupta da bir hasta hariç diğer tüm hastalarda, KKY tanısı tedavi döneminden 30 gün sonra konulmuştur. TAC grubunda 2 hasta ve FAC grubunda 4 hasta kalp yetmezliği nedeniyle ölmüştür.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

TAX 316 çalışmasında, 687 TAC hastasında ve 645 FAC hastasında, kemoterapiyi izleyen takip öneminde 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

TAX 316 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 lenfödemnin devam ettiği gözlemlenmiştir.

Akut lösemi / Miyelodisplastik sendrom.

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

GEICAM 9805 çalışmasında, 77 aylık bir medyan değeri olan takip süresinde dosataksel, doksorubisin ve 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)

| | Primer G-CSF profilaksisi almayanlar (n=111) n (%) | Primer G-CSF profilaksisi alanlar (n=421) n(%) |
|------------------------------------|--|--|
| Nötropeni (Derece 4) | 104 (93,7) | 136 (32,1) |
| Febril nötropeni | 28 (25,2) | 23 (5,5) |
| Nötropenik enfeksiyon | 14. (12,6) | 21 (5,0) |
| Nötropenik enfeksiyon (Derece 3-4) | 2 (1,8) | 5 (1,2) |

- Doksorubisin ve siklofosfamid uygulamasının arkasından dosektaksel ile trastuzumab kombinasyonunun uygulanması olarak

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

| MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması | Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$ | Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $<1/10$ |
|--|---|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Nötropenisiz enfeksiyon; Enfeksiyon (G3/4: % 1,9) | Nötropenik enfeksiyon (G3/4: % 9,2); Rinit (G3/4: % 0,1); Mutlak Nötrofil sayısı (ANC) bilinmeyen enfeksiyon (G3/4: 5,5%) |
| Kan ve lenfatik sistem 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, torasik ve mediastinal hastalıklar | Dispne (G3/4: % 1,5) | Epistaksis; Öksürük (G3/4: % 0,2) |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı (G3/4: %5,3); Stomatit (G3/4: %3,0); Kusma (G3/4: %6,4); Diyare (G3/4: % 5,1); Konstipasyon (G3/4: % 0,9); Dispepsi (G3/4:% 0,3); Abdominal ağrı (G3/4:% 0,4) | Ağız kuruluğu |
| Deri ve deri altı dokusu hastalıkları | Alopesi; Tırnak bozuklukları; Pul pul döküntü (G3/4: % 1.3) | Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (G3/4: % 1.4); Deri kuruluğu |
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik 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) |
| Laboratuvar bulguları | Kan beyaz küre sayısının azalması (G3/4: %60,2); ALT artışı (G3/4: %1,8); AST artışı (G3/4: %0,8); Kanda alkalin fosfataz yükselmesi (G3/4: %0,3); Vücut ağırlığının artışı (G3/4: %0,3) | Kanda kreatinin yükselmesi (G3/4: %0,5); Vücut ağırlığının azalması; Kanda bilirubin artışı (G3/4: %0,4) |

Kardiyak hastalıklar

AC-TH alan kolda tüm semptomatik kardiyak olayların 3 yıllık kümülatif insidansı % 2,36 idi. (AC-T alan karşılaştırma kolunda ise % 0,52 idi. (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler) AC-TH alan koldaki KKY olaylarının (Derece 3 veya 4) 3 yıllık kümülatif insidansı % 1.9 idi. (AC-T alan karşılaştırma kolunda ise % 0,3 idi).

- Dosektaksel trastuzumab ve karboplatin ile kombine olarak

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

| MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması | Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$ | Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $<1/10$ |
|---|---|---|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | | Nötropenisiz enfeksiyon (G3/4: %1,5); Nötropenik enfeksiyon (G3/4: %7,7); Rinit , Mutlak Nötrofil sayısı (ANC) bilinmeyen enfeksiyon (G3/4: 3,6%) |
| Kan ve lenfatik sistem 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 hastalıklar | Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %0,6); Tad 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: %0,2) |
| Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar | Dispne (G3/4: % 1,7) | Epistaksis (G3/4: % 0,4) Öksürük |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı (G3/4: %4,6); Diyare (G3/4: % 4,9); Stomatit (G3/4: % 1,4); Kusma (G3/4: %3,0); Konstipasyon (G3/4: % 0,6); Dispepsi (G3/4:% 0,4); Abdomina ağrı (G3/4:% 0,5) | Ağız kuruluğu |
| Deri ve deri altı dokusu hastalıkları | Alopesi; Tırnak bozuklukları; Pul pul döküntü (G3/4: %0,4) | Deri kuruluğu; Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu |
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | Miyalji (G3/4: % 1,4); Artralji (G3/4: % 1,0) | Kemik ağrısı (G3/4: % 0,1) |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları | Adet kanaması düzensizliği (G3/4: %21,4) | |

| | | |
|---|--|---|
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Halsizlik (G3/4: %6,9); Sıvı retansiyonu (G3/4: % 1,4); | Ateş (G3/4: %0,3); Enjeksiyon yerinde reaksiyon (G3/4:% 0,2); Ağrı; Titreme |
| Laboratuvar bulguları | Kan beyaz küre sayısının azalması (G3/4: %48,0); ALT artışı (G3/4: %2,4); AST artışı (G3/4: %1,0); Kanda alkalen fosfataz yükselmesi (G3/4: %0,3); Vücut ağırlığının artışı (G3/4: %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, 5.1 Farmakodinamik özellikler) TCH alan koldaki KKY olaylarının (Derece 3 veya 4) 3 yıllık kümülatif insidansı % 0,4 idi. (AC-T alan karşılaştırma kolunda ise % 0,3 idi).

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

| MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması | Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10 | Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10 |
|--|---|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Nötropenik enfeksiyon; Enfeksiyon (G3/4: % 11,7) | |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları | Anemi (G3/4: %20,9); Nötropeni (G3/4: %83,2); Trombositopeni (G3/4: %8,8); Febril nötropeni | |
| İmmün sistem 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 dokusu 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 (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli)

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

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

| MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması | Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$ | Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $<1/10$ | Yaygın olmayan istenmeyen etkiler $\geq 1/1000$ ila $<1/100$ |
|---|---|---|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Enfeksiyon (G3/4: % 6,3) Nötropenik enfeksiyon | | |
| (Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar | | Kanser ağrısı (G3/4: %0,6) | |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları | Nötropeni (G4:%76,3); Anemi (G3/4: %9,2); Trombositopeni (G3/4: %5,2) | Febril nötropeni | |
| İmmün sistem hastalıkları | | Hipersensitivite (ağır değil) | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Anoreksi(G3/4: %0,6) | | |
| Sinir sistemi hastalıkları | Tat/koku alma bozukluğu; Periferik duyuşal 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 bozukluklar | | 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 dokusu hastalıkları | Alopesi (G3/4: %10,9) | Kaşıntılı kızarıklık; Deri kuruluğu; Deride soyulma (G3/4:%0,6) | |
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | | Miyalji (G3/4: %0,6) | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları | Letarji (G3/4: %3,4); Pireksi (G3/4: %0,6); Sıvı tutulması; Ödem; | | |
| Laboratuvar bulguları | | Kilo artışı | |

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

| MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması | Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$ | Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $<1/10$ | Yaygın olmayan istenmeyen etkiler $\geq 1/1000$ ila $<1/100$ |
|---|---|---|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Enfeksiyon (G3/4: % 3,6) | Nötropenik enfeksiyon | |
| (Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar | | Kanser ağrısı (G3/4: %1,2) | |
| Kan ve lenfatik sistem hastalıkları | Nötropeni (G4: %83,5); Anemi (G3/4: %12,4); Trombositopeni (G3/4: %4,0) Febril nötropeni | | |
| İmmün sistem hastalıkları | | | Hipersensitivite |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Anoreksi(G3/4: %12,0) | | |
| Sinir sistemi hastalıkları | Tat/koku alma bozukluğu (G3/4:%0,4) Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %1,2) | Baş dönmesi (G3/4:%2,0) Periferik motor nöropati (G3/4: %0,4) | |
| Göz 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 dokusu hastalıkları | Alopesi (G3/4: %4,0); Kaşıntılı deri döküntüsü | Deri kuruluğu; Pul pul dökülme | |

| | | | |
|---|---|-----------------------|-------------|
| İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları | | Miyalji (G3/4: %0,4) | |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Letarji (G3/4: %4,0); Pireksi (G3/4: %3,6); Sıvı tutulması (G3/4: %1,2); Ödem (G3/4: %1,2) | | |
| Laboratuvar bulguları | Kilo azalması | | Kilo artışı |

Pazarlama-sonrası deneyim

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

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bazen ölümcül olan anaflaktik şok vakaları rapor edilmiştir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Göz hastalıkları

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

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

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek olarak miyokard infarktüsü vakaları bildirilmiştir.

Vasküler hastalıklar

Seyrek olarak venöz tromboembolik olaylar bildirilmiştir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Akut solunum güçlüğü sendromu ve interstisyel pnömoni 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 barsak obstrüksiyonu olguları bildirilmiştir.

Hepato-biliyer hastalıklar

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

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

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

Yan etkilerin raporlanması

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz vakaları çok az sayıda bildirilmiştir. DOCETAXEL KABI aşırı dozu için bilinen bir antidot yoktur. Aşırı doz verilmesi halinde, hasta hayati fonksiyonlarının yakından izlenebileceği ve gerektiğinde destek tedavinin uygulanabileceği özel bir üniteye tutulmalıdır. Beklenen aşırı doz komplikasyonları: kemik iliği supresyonu, periferik nörotoksisite ve mukoza iltihabıdır. Aşırı doz tespit edilirse, hastalara mümkün olduğu kadar çabuk şekilde terapötik dozda G-CSF tedavisi verilmelidir. Diğer semptomatik tedbirler, gerektiği şekilde uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ilaçlar
ATC kodu: L01CD02

Etki mekanizması

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

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

Dosetaksel yüksek intraselüler konsantrasyonlara 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

- Dosektaksel 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 dosektakselin 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 dosektakselin opere edilebilir nod-negatif meme kanserli hastalarda adjuvan tedavide kullanılmasını desteklemektedir.

- Doksorubisin ve sisklofosfamid uygulamasını takiben trastuzumab ile kombine halde dosektaksel uygulanması veya dosektaksel 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 kullanımı 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 dosektaksel ve trastuzumab aynı zamanda uygulanmasının hastalıklı sağkalım ve genel sağkalımı, kontrol koluyla (AC-T) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olarak uzattığını göstermiştir.

Metastatik meme kanseri

• Dosektaksel ile doksorubisin kombinasyonu

Bir büyük Faz III çalışmada, daha önce tedavi almamış, metastazlı 429 hastada, dosektaksel ile (75 mg/m²) kombinasyon halinde (AT kolu) doksorubisin (50 mg/m²) ile siklofosfamid (600 mg/m²) (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.

• Dosektaksel 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 dosektaksel, yani 100 mg/m², üç haftada bir verilmiştir.

Alkilleyici ajan tedavisi başarısız olmuş hastalarda dosektaksel doksorubisin ile karşılaştırılmıştır (75 mg/m², üç haftada bir). Genel sağkalımı (dosektaksel 15 ay, doksorubisin 14 ay, p=0,38) veya progresyona kadar geçen süreyi (dosektaksel 27 hafta, doksorubisin 23 hafta, p=0,53) etkilemeksizin, dosektaksel 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 dosektaksel Mitomisin C ve Vinblastin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır (12 mg/m², 6 haftada bir, ve 6 mg/m², 3 haftada bir). Dosektaksel 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).

• Dosektaksel ile trastuzumab kombinasyonu

Trastuzumab ile kombinasyon halinde dosektaksel, 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 dosektaksel (100 mg/m²) almak üzere randomize edilmiştir: hastaların %60'ı daha önce antrasiklin bazlı adjuvan kemoterapi almıştır. dosektaksel + trastuzumab, daha önce adjuvan antrasiklin almış olan ya da almamış olan hastalarda etkili bulunmuştur.

• Dosektaksel ve kapesitabin kombinasyonu

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

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

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

Bir Faz III çalışmada daha önce kemoterapi almış hastalarda progresyona kadar geçen süre (12,3 hafta ya 7 hafta) ve genel sağkalım 75 mg/m² dosetaksel alan hastalarda en iyi destekleyici bakıma (BSC) kıyasla önemli ölçüde uzundu.

- Daha önce kemoterapi uygulanmamış hastalarda dosektaksel 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 dosektaksel (T) 75 mg/m² ve sisplatin (Cis) 75 mg/m² (Tcis) veya her 3 haftada bir dosektaksel (T) 75 mg/m² ve karboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml·dakika) veya 1, 8, 15, 22nci günlerde 6-10 dakika süreyle uygulanan vinorelbin (V) 25 mg/m² ve ardından her 4 haftada bir tekrarlanan siklusların 1. günü uygulanan sisplatin 100 mg/m² (Vcis) almak üzere 3 kola randomize edilmiştir.

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

Prostat kanseri

Prednison veya prednisolon ile kombinasyon halinde DOCETAXEL KABI'nin 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.

Dosektakselin üç haftada bir uygulanmasına göre her hafta uygulanması ile daha iyi güvenlik profili verildiği gerçeğine dayanarak DOCETAXEL KABI'ni her hafta alan hastaların yarar sağlaması da mümkündür.

Mide adenokarsinomu

DOCETAXEL KABI'nin 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/m², 1. günde) ve 5-florourasil (F) (5 gün süreyle günde 750 mg/m²) ya da sisplatin (100 mg/m², 1. günde) ve 5-florourasil (5 gün süreyle günde 1000 mg/m²) ile kombinasyon halinde dosektaksel (T) (75 mg/m², 1. günde) ile tedavi edilmiştir.

Genel sağkalımda, mortalite riskinde %22,7 oranında bir azalmayla TCF kolu lehine anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur (p=0,0201).

Baş ve boyun kanseri

- Radyoterapiden önce uygulanan indüksiyon kemoterapisi (TAX323)

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

Bu çalışmadaki primer sonlanım noktası olan ilerleme görülmeyen sağkalım (PFS), PF koluna kıyasla, TPF kolunda anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur. $p = 0,0042$ (medyan ilerleme görülmeyen sağkalım sırasıyla 8,3 ay ve 11,4 aydır). Genel medyan takip süresi 33.7 aydır. Medyan genel sağkalım da PF koluyla karşılaştırıldığında, TPF kolu lehinde anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur. (Medyan genel sağkalım (OS) sırasıyla 14,5 ay ve 18,6 aydır). Mortalite riskindeki azalma % 28 dir, $p = 0,0128$.

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

- Kemoradyoterapiyi takiben uygulanan indüksiyon tedavisi (TAX324)

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

Bu çalışmada etkililikle ilgili primer sonlanım noktası olan genel sağkalım (OS) PF'ye kıyasla, dosetaksel içeren rejim ile anlamlı ölçüde daha uzun (log-rank testi, $p=0,0058$) bulunmuştur. (Medyan genel sağkalım sırasıyla 30,1 ay ve 70,6 ay olarak saptanmıştır) PF'ye kıyasla mortalite riskindeki düşüş oranı % 30 dur.

Sekonder sonlanım noktası ilerleme görülmeyen sağkalım'dır ve ilerleme veya ölüm açısından riskte % 29 oranında düşüş gözlenmiştir.

Medyan ilerleme görülmeyen sağkalım açısından 22 aylık bir düzelme saptanmıştır (TPF için 35,5 ay, PF için 13,1 ay) Bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlıdır. (log-rank testi, $p=0.004$).

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

100 mg/m² dozun 1 saatlik infüzyonunu takiben, ortalama en yüksek plazma seviyesi 3,7 $\mu\text{g/ml}$

ve buna uyan AUC 4,6 h. µg/ml'dir. Toplam vücut klerensi ve sabit durum dağılım hacmi ortalama değerleri sırasıyla 21 L/h/m² ve 113 L'dir. Total vücut klerensinin bireyler arası farklılığı yaklaşık %50'dir. Dosetaksel %95'in üzerinde bir oranda proteine bağlanır.

Biyotransformasyon

C14 dosetaksel ile bir çalışma 3kanser hastasında gerçekleştirilmiştir. Dosetaksel, tert-butilester grubunun sitokrom P450 aracılı oksidatif metabolizmaya uğramıştır (bir majör inaktif metabolit ve üç minör inaktif metabolit halinde ve de çok az bir kısmı değişmeden metabolize olmuştur).

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Popülasyon farmakokinetiği

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

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Klinik kimya verilerinin hafif ile orta düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğunu düşündüğü az sayıda hastada (n=23) (ALT;AST normal değer üst sınırının $\geq 1,5$ misli,beraberinde alkalen fosfataz normalin üst sınırının $\geq 2,5$ misli), total klerens ortalama %27 azalmıştır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Sıvı retansiyonu

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

Kombine kullanımı

Doksorubisin ile etkileşimi

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

Kapesitabin ile etkileşimi

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

Sisplatin ile etkileşimi

Sisplatin kombinasyon tedavisinde dosetaksel'in klerensi monoterapiyi takiben gözlenen ile benzer bulunmuştur. dosektaksel infüzyonundan kısa süre sonra uygulanan sisplatinin

farmakokinetik profili tek başına sisplatin ile gözlenene benzerdir.

Sisplatin ve 5-fluourasil ile etkileşimi

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

Prednizon ve deksametazon ile etkileşimi

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

Prednizon ile etkileşimi

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

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik 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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 80

Sitrik asit (Polisorbat 80'in pH ayarı için kullanılır)

Etanol (susuz)

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

Açılmış flakon

Herbir flakon tek kullanımlıktır ve açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak ise kullanım için saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

İnfüzyon torbasına alındığında

Mikrobiyolojik açıdan yeniden hazırlama/seyreltme kontrollü ve aseptik koşullarda gerçekleşmelidir. İlaç infüzyon torbasına ilave edildikten hemen sonra kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa kullanım için saklama süreleri koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve

normal olarak bir saatlik infüzyonda dahil 25 °C'nin altında 6 saatten daha uzun olmayacaktır. Tavsiye edildiği gibi hazırlanan infüzyon çözeltisinin fiziksel ve kimyasal kullanım içi stabilitesi, 2°C ila 8 °C arasında saklandığı zaman 72 saate kadar PVC olmayan torbalar içinde saklanmalıdır.

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün kullanımı için, Bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

4 ml konsantre çözelti içeren, berrak, renksiz tip-I cam flakon, kauçuk tıpa ve mavi dış kapak ile kapatılmıştır.
Her bir kutu bir flakon içerir.

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

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

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

İntravenöz uygulamanın hazırlanması

Bu tek kullanımlık formülasyonu (DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml İnfüzyonluk Konsantre Çözelti İçeren Flakon, 1 flakon), 2 flakonluk (konsantre çözelti ve çözücü) başka bir dosetaksel preparatı ile birlikte KULLANMAYINIZ.

DOCETAXEL KABI 80 mg/4 ml İnfüzyonluk Konsantre Çözelti İçeren Flakon kullanılmadan önce bir seyreltici ile ön seyreltme işlemi yapılmasına gerek yoktur ve infüzyon çözeltileri ile karıştırılmaya hazırdır.

Her bir flakon tek kullanımlıktır ve hemen kullanılmalıdır.

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

Docetaxel Kabi 80 mg/4 ml İnfüzyonluk Konsantre Çözelti İçeren Flakon'da dosetaksel konsantrasyonu 20 mg/ml'dir.

Gerekli miktardaki konsantre çözelti tek bir enjeksiyon ile ; %5 Glukoz çözeltisi veya %0.9 Sodyum Klorür çözeltisi içeren 250 mL'lik infüzyon torbasına veya şişesine enjekte edilir.

190 mg dosetakselden daha yüksek doz gerekiyor ise, 0.74 mg/ml konsantrasyonu aşılmayacak şekilde daha yüksek hacimli bir infüzyon aracı kullanılır.

İnfüzyon torbası veya şişe elle döndürme hareketi ile karıştırılır.

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

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

Bütün parenteral ürünlerle olduğu gibi, DOCETAXEL KABI infüzyon çözeltisi kullanımdan önce incelenmeli, çökelti varsa, bu çözelti atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

FRESENIUS KABI İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Maslak Mah, Eski Büyükdere Cad, İz Plaza Giz,
No:9/80, Kat:4, 34398, Sarıyer / İstanbul
Tel: (212) 365 56 56
Faks: (212) 365 56 99
e-posta: info.turkey@ fresenius-kabi.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/25

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.01.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ