

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TADOCEL 20 mg/1 ml İ.V. İnfüzyon için Konsantre Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Konsantre çözeltisi içeren flakonun her bir ml'si;

Etkin Madde:

Dosetaksel 20.0 mg

Yardımcı Madde(ler):

Saf etanol 400 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti

Konsantre berrak, uçuk sarı bir çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

Meme kanseri

TADOCEL, 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).

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

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

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

TADOCEL trastuzumab ile kombinasyon halinde, daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış HER-2 neu aşırı pozitif (3 pozitif veya FISH tekniği ile pozitif) metastatik meme kanseri hastalarının tedavisinde endikedir.

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

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

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

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

Over kanseri

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

TADOCEL platine sensitif veya platine refrakter nüks over kanserlerinde endikedir.

Baş-boyun kanseri

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

Prostat kanseri

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

Mide Adenokarsinomu

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Meme, küçük hücreli olmayan akciğer, over, baş-boyun ve mide kanseri hastaları için önerilen premedikasyon, her TADOCEL uygulamasından bir gün önce başlamak üzere, 3 gün süreyle günde 16 mg (günde iki defa 8 mg) deksametazon gibi, sadece oral kortikosteroidlerden oluşmalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hematolojik toksisite riskini azaltmak için profilaktik G-CSF 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).

TADOCEL üç hafta arayla bir saatlik infüzyon şeklinde uygulanır.

Meme kanseri

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

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

• AC-TH: AC (Siklus 1 – 4): doksorubisin (A) 60 mg/m^2 takiben siklofosfamid (C) 600 mg/m^2 , üç hafta arayla (4 kür olarak) uygulanır. TH (Siklus 5 – 8): doksetaksel (T) 100 mg/m^2 üç hafta arayla, (4 kür olarak) uygulanır ve aşağıdaki program 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/m^2

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

- Siklus 6 – 8:

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

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

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

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

- Siklus 1:

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

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

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

- Siklus 2 – 6:

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

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

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

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

Trastuzumab ile kombinasyon halinde önerilen dosetaksel dozu, üç haftada bir 100 mg/m^2 olup, trastuzumab her hafta uygulanmaktadır. Önemli bir çalışmada başlangıç dosetaksel infüzyonuna ilk doz trastuzumabı takip eden günde başlanmıştır. Önce verilmiş olan trastuzumab dozu iyi tolere edilmiş ise, sonraki dosetaksel dozları trastuzumab infüzyonunun tamamlanmasını takiben hemen uygulanmıştır. Trastuzumab dozajı ve uygulaması için, kısa ürün bilgilerine bakınız.

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

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

Tedavi edilen hastalarda, dosetaksel her üç haftada bir, 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır. Hiç kemoterapi almamış hastalar için önerilen doz rejimi, dosetaksel 75 mg/m^2 ve hemen ardından 30-60 dakika süreyle sisplatin 75 mg/m^2 şeklindedir. Önceki platin-bazlı kemoterapinin başarısız kalmasından sonraki tedavi için, önerilen dozaj, tek ajan olarak 75 mg/m^2 'dir.

Over kanseri

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

Baş ve boyun kanseri

Baş ve boyun kanseri hastalarında dosetaksel, üç haftada bir, 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır. Önerilen dosetaksel dozu, sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde, 75 mg/m^2 'dir. Febril nötropeni ve enfeksiyon insidansını azaltmak amacıyla, her kürün 5. gününden başlayarak 10 gün süreyle, oral florokinolon veya eşdeğeri intravenöz antibiyotiklerin verilmesi önerilir.

Prostat kanseri

Tavsiye edilen TADOCEL dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan 75 mg/m^2 'dir. Oral yoldan günde iki kez 5 mg prednison veya prednisolon devamlı olarak uygulanır.

Mide Adenokarsinomu

Mide adenokarsinomu için önerilen dosetaksel dozu, 1 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m^2 , ardından 1 ila 3 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m^2 sisplatin (her ikisi yalnızca 1. günde) ve bunu takiben sisplatin infüzyonunun sonunda başlayarak 5 gün süreyle 24 saatlik devamlı infüzyon olarak verilen günde 750 mg/m^2 5-florourasil şeklindedir. Tedavi üç haftada bir tekrarlanır. Hastalar sisplatin uygulaması için antiemetiklerle ön tedavi ve uygun hidrasyon almalıdır. Hematolojik toksisite riskini hafifletmek için profilaktik G-CSF kullanılmalıdır (Bkz. Tedavi sırasında doz ayarı).

Tedavi sırasında doz ayarı:

Genel

Diğer birçok kemoterapötik ajanda olduğu gibi, nötrofil sayılarının dikkatle izlenmesi TADOCEL tedavisinin en önemli kısmını oluşturur. TADOCEL nötrofil sayısı en az 1500 hücre/mm^3 oluncaya kadar verilmemelidir.

TADOCEL tedavisi sırasında febril nötropeni, ağır nötropeni (bir haftadan fazla bir süreyle nötrofil $<500 \text{ hücre/mm}^3$), ağır veya kümülatif deri reaksiyonları veya ciddi periferik nöropati görülen hastalarda TADOCEL dozu 100 mg/m^2 'den 75 mg/m^2 'ye veya 75 mg/m^2 '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 TADOCEL 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 episodü veya enfeksiyon yaşanması durumunda, bu hastaların sonraki sikluslarda profilaktik olarak G-CSF alması gerekir. İkinci bir febril nötropeni veya enfeksiyon episodü için hastaların profilaktik G-CSF kullanmaya devam etmesi ve TADOCEL 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 toksisiteleri olan hastalarda, sonraki sikluslardaki dosetaksel dozajı 65 mg/m²'ye düşürülmelidir. Sisplatin dozaj ayarlamaları için, üretici firmanın reçete bilgilerine bakınız.

Kapesitabin ile kombinasyonda:

- Dosetaksel ile kombine edildiğinde kapesitabin doz modifikasyonları için, kapesitabin ürün özellikleri özetine bakınız.
- Bir sonraki TADOCEL / kapesitabin tedavisi zamanında devam eden bir Derece 2 toksisitenin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0 - 1'e gerileyinceye değin geciktiriniz ve orijinal dozun %100'ü oranında devam ediniz.
- Tedavi uygulaması sırasında herhangi bir zamanda bir Derece 2 toksisitenin ikinci kez geliştiği ya da bir Derece 3 toksisitenin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0 - 1'e gerileyinceye değin geciktiriniz ve sonra TADOCEL 55 mg/m² 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 kombinasyonda:

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

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

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

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

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

Uygulama Şekli

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer Yetmezliği:

Tek ajan olarak, 100 mg/m² dozda dosetaksel ile elde edilen farmakokinetik verilere dayanarak, transaminaz değerleri (ALT ve/veya AST) normal aralığın üst sınırının 1.5 katından daha yüksek olan, beraberinde alkalen fosfataz düzeyi normal aralığının üst sınırının 2.5 katından daha yüksek olan hastalara önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m²'dir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Serum bilirubin düzeyi normal değerlerin üstünde olan ve/veya ALT ve AST değerleri

normalin üst sınırının 3.5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkalen fosfataz değeri normalin üst sınırının 6 katından daha yüksek olan hastalara doz azaltılması önerilmez ve kesinlikle endike olmadıkça dosetaksel kullanılmamalıdır.

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

Pediyatrik popülasyon:

1 aylık ve 18 yaşın altındaki çocuklarda TADOCEL'in nazofaringeal karsinomadaki güvenilirlik ve etkinliği saptanmamıştır. TADOCEL'in meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat kanseri, gastrik karsinoma ve baş-boyun kanserinde Tip II ve III az diferansiye nasopharyngeal karsinoma dışında pediatrik popülasyonda kullanımı yoktur.

Yaşlılar:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

TADOCEL veya polisorbata 80 ile formüle edilen diğer ilaçlara karşı hipersensitivite reaksiyonları göstermiş olan hastalarda TADOCEL 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) TADOCEL 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 TADOCEL ile tedavi edilmemelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

Doksorubisin ve siklofosamid ile kombinasyon halinde dosetaksel (TAC) ile tedavi edilen hastalara, primer G-CSF profilaksisi uygulandığında febril nötropeni ve/veya nötropenik enfeksiyon daha düşük oranlarda oluşmuştur. TAC ile adjuvan tedavi alan meme kanseri hastalarında nötropeni komplikasyonları (febril nötropeni, uzamış nötropeni veya nötropenik enfeksiyon) riskini hafifletmek için primer G-CSF profilaksisi düşünülmelidir. TAC alan hastalar yakından izlenmelidir. (Bakınız 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. TADOCEL infüzyonunun başlangıcından sonra birkaç dakika içerisinde hipersensitivite reaksiyonları meydana gelebilir. Bu nedenle bronkospazm ve hipotansiyon tedavisi için gerekli donanım hazır bulundurulmalıdır. Ateş basması veya lokalize deri reaksiyonları gibi küçük çaplı reaksiyonların meydana gelmesi halinde, dosetaksel tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Ancak tedavi gerektiren hipotansiyon, bronkospazm veya genel kızarıklık/eritem gibi şiddetli reaksiyonlarda TADOCEL infüzyonuna derhal son verilmeli ve agresif tedavi uygulanmalıdır. Ağır hipersensitivite reaksiyonları görülmüş olan hastalar TADOCEL ile tekrar riske sokulmamalıdır.

Deri reaksiyonları:

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

Sıvı tutulması:

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

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 advers 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 değer üstünde olan, ve/veya ALT ve AST değerleri normalin üst sınırının 3.5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkalen fosfataz değeri normalin üst sınırının 6 katından daha yüksek olan hastalara doz azaltılması önerilmez ve kesinlikle endike olmadıkça dosetaksel kullanılmamalıdır.

Mide adenokarsinomu olan hastaların tedavisi için sisplatin ve 5-florourasil kombinasyonunu değerlendiren bir pivotal çalışmada, ALT ve/veya AST değerleri normalin üst sınırının >1.5 xULN daha yüksek olup, beraberinde alkalen fosfataz değeri normalin üst sınırının >2.5xULN daha fazla olan ve bilirubin değeri normalin üst sınırının >1xULN 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 TADOCEL almakta olan hastalarda, özellikle antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) içeren kemoterapiyi takiben kalp yetmezliği gözlenmiştir. Kalp yetmezliği orta dereceli ila şiddetli olabilmektedir ve ölümle bağıntılı bulunmuştur (bkz. 4.8 istenmeyen etkiler).

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

Diğer:

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

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanım için ek uyarılar

Komplike nötropeni

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

Gastrointestinal reaksiyonlar

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

Konjestif kalp yetmezliği

Hastalar, tedavi sırasında ve takip dönemi boyunca konjestif kalp yetmezliği semptomları açısından takip edilmelidir.

Lösemi

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

4+ nodül bulunan hastalar

TAC için 4+ nodül bulunan hastalardaki yarar/risk oranı ara analizde tam olarak belirlenmemiştir (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Yaşlı hastalar

Doksorubisin ve siklofosamid ile kombinasyon halinde TADOCEL kullanan >70 yaşındaki hastalara ilişkin veriler sınırlıdır.

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

Bir prostat kanseri araştırmasında her üç haftada bir TADOCEL ile tedavi edilen 333 hastadan 209'u 65 yaş veya üzerinde ve 68'inin 75 yaş üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Her üç haftada bir TADOCEL ile tedavi edilen hastalarda, tırnaklarda değişiklik insidansı, 65 yaş veya üzerindeki hastalarda daha genç hastalara kıyasla \geq %10 daha yüksek oranlarda görülmüştür. Ateş, diyare, anoreksi ve periferik ödem insidansı 75 yaş veya üzerindeki hastalarda 65 yaşın altındaki hastalara kıyasla \geq %10 daha yüksek oranda görülmüştür. Mide kanseri araştırmasında sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde TADOCEL ile tedavi edilen 300 hastadan (çalışmanın faz III bölümünde 221 hasta ve çalışmanın faz II bölümünde 79 hasta) 74 hastanın 65 yaş veya üzerinde ve 4 hastanın 75 yaş veya üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Yaşlı hastalarda ciddi advers olay insidansı genç hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Aşağıdaki advers olayların (tüm dereceler) insidansı, 65 yaş veya üzerindeki hastalarda genç hastalara kıyasla \geq %10 daha yüksek oranlarda meydana gelmiştir: letarji, stomatit, nötropenik enfeksiyon. TCF ile tedavi edilen yaşlı hastalar yakından izlenmelidir.

Etanol

TADOCEL infüzyonluk çözelti konsantrasyonunun her bir ml'si 400 mg 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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

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

CYP3A4 inhibitörleri (ritonavir gibi proteaz inhibitörleri, ketokonazol veya itrakonazol gibi azol antifungalleri) ile dosetakseli birlikte alan hastalara uygulama dikkatli yapılmalıdır. Ketokonazol ile dosetaksel alan hastalarda yapılan ilaç etkileşimi çalışmasında, dosetakselin klerensi, ketokonazol ile yarı yarıya azalmıştır; bunun sebebi büyük olasılıkla dosetakselin metabolizmasındaki ana metabolik yolakta CYP3A4'ün önemli rol oynamasıdır. Daha düşük dozlarda bile dosetakselin toleransında azalma meydana gelebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (kontrasepsiyon):

TADOCEL gebelik sırasında kullanıldığı veya bu ilacın alınması sırasında hasta gebe kaldığı takdirde, hastaya fötusun maruz kalabileceği risk potansiyeli anlatılmalıdır. Üreme çağındaki kadınlar tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon metodu kullanılmalıdır. 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 konzervasyonu konusunda tavsiye almaları önerilmektedir.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi:

TADOCEL'in anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Birçok ilacın anne sütü ile atılması ve TADOCEL'in süt çocukları üzerinde ciddi advers reaksiyon potansiyeli bulunması nedeniyle kadınlar, dosetaksel tedavisi boyunca emzirmeyi kesmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite:

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Dosetakselin araç ve makine kullanımı üzerine etkisini gösteren bir çalışma mevcut değildir. 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 TADOCEL 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 TADOCEL uygulanan (AC-TH) 1068 hasta
- Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan, trastuzamab ile kombine olarak TADOCEL ve karboplatin (TCH) alan 1056 hasta

Metastatik meme kanseri

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

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

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

Prostat kanseri

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

Mide adenokarsinomu

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde TADOCEL 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 TADOCEL 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 TADOCEL'in en yaygın olarak bildirilen istenmeyen etkileri nötrojeni, (geri dönüşlü, kümülatif olmayan, taban değere dönmesi 7 gün alan ve ciddi nötrojeninin (< 500 hücre/mm³, 7 gün sürdüğü), anemi, alopesi, bulantı, kusma, stomatit, diyare ve astenidir. TADOCEL diğer kemoterötik 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, TADOCEL 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:

İmmün sistem bozuklukları

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 bozuklukları

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

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

İnfüzyon yeri reaksiyonları genellikle hafif olup, hiperpigmentasyon, enflamasyon, deride kuruluk ve kızarma, flebit ve ekstremitelerde ekstremitelerde başlamaktadır ve 3 kg veya daha fazla kilo artışı ile genelleşebilmektedir. Sıvı tutulması insidans ve ciddiyet açısından kümülatiftir. (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

- TADOCEL 100 mg/m² tek ajan

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$	Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $<1/10$	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler $\geq 1/1000$ ila $<1/100$
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar (G3/4: %5.7, %1.7 oranında ölümlerle sonuçlanan sepsis ve pnömoni dahil);	Nötropeni ile bağıntılı G4 enfeksiyon (G3/4: %4.6)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: %76.4); Anemi (G3/4: %8.9); Febril nötropeni	Trombositopeni (G4: %0.2)	
İmmün sistem bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: %5.3)		
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi		
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3: %4.1); Periferik motor nöropati (G3/4: %4); Tat alma duyusunda bozukluk (ağır % 0.07)		
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (ağır G3/4: %0.7)	Kardiyak yetmezlik

Vasküler bozukluklar		Hipotansiyon; Hipertansiyon Hemoraji	
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne (ağır %2.7).		
Gastrointestinal bozukluklar	Stomatit (G3/4: %5.3); Diyare (G3/4: %4); Bulantı (G3/4: %4); Kusma (G3/4: %3).	Konstipasyon (ağır %0.2); Abdominal ağrı (ağır %1); Gastrointestinal kanama (ağır %0.3).	Özofajit (ağır: %0.4)
Deri ve derialtı dokusu bozuklukları	Alopesi; Deri reaksiyonları(G3/4: %5.9); Tırnakta değişiklikler (ağır %2.6).		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (ağır %1.4)	Artralji	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Sıvı tutulması (ağır: %6.5) Asteni (ağır %11.2); Ağrı.	İnfüzyon yeri reaksiyonları; Kardiyak olmayan göğüs ağrısı (ağır %0.4)	
Araştırmalar		G3/4 kan bilirubin artışı (<%5); G3/4 kan alkalin fosfataz artışı (<%4); G3/4 AST artışı (<%3); G3/4 ALT artışı (<%2).	

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Seyrek: G 3/4 trombositopeni ile bağıntılı kanama episodları.

Sinir sistemi bozuklukları

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

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları

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 bozukluklar

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

- TADOCEL 75 mg/m² tek ajan

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar (G3/4: %5)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: %54.2); Anemi (G3/4: %10.8); Trombositopeni (G4: %1.7)	Febril nötropeni
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (ağır değil)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi	
Sinir sistemibozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %0.8)	Periferik motor nöropati (G3/4: %2.5)
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (ağır değil)
Vasküler bozukluklar		Hipotansiyon
Gastrointestinal bozukluklar	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 bozuklukları	Alopesi; Deri reaksiyonlar (G3/4: %0.8)	Tırnakta değişiklikler (ağır %0.8)
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (ağır %12.4); Sıvı tutulması (ağır: % 0.8); Ağrı.	
Araştırmalar		G3/4 kan bilirubin artışı (<%2)

- TADOCEL 75 mg/m² dokсорubisin 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 bozuklukları	Nötropeni (G4: 91.7); Anemi (G3/4: %9.4); Febril nötropeni; Trombositopeni (G4: %0.8)		
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4: %1.2)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		Anoreksi	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3: %0.4)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0.4)	
Kardiyovasküler bozukluklar		Kardiyak yetmezlik; Aritmi (ağır değil)	
Vasküler bozukluklar			Hipotansiyon
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %5); Stomatit (G3/4: %7.8); Diyare (G3/4: %6.2); Kusma (G3/4: %5); Konstipasyon		
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnakta değişiklikler (ağır %0.4) Deri reaksiyonlar (ağır değil)		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (ağır %8.1); Sıvı tutulması (ağır: %1.2); Ağrı.	İnfüzyon yeri reaksiyonu	
Araştırmalar		G3/4 kan bilirubin artışı (<%2.5); G3/4 kan alkalen fosfataz artışı (<%2.5)	G3/4 AST artışı (<%1); G3/4 ALT artışı (<%1).

- TADOCEL 75 mg/m² ve sısplatın kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥1/1000 ila <1/100
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %5.7)		
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: %51.5); Anemi (G3/4: %6.9); Trombositopeni (G4: %0.5)	Febril nötropeni	
İmmün sistem bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: %2.5)		
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi		
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3: %3.7); Periferik motor nöropati (G3/4: %2)		
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (G3/4: %0.7)	Kalp yetmezliğı
Vasküler bozukluklar		Hipotansiyon (G3/4: %0.7)	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %9.6); Kusma (G3/4: %7.6); Diyare (G3/4: %6.4); Stomatit (G3/4: %2)	Konstipasyon	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnakta değışiklikler (ağır %0.7); Deri reaksiyonlar (G3/4: %0.2)		
İskelet-kas sistemi, bağı dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (ağır %0.5)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (ağır %9.9); Sıvı tutulması (ağır: %0.7); Ateş (G3/4: %1.2)	İnfüzyon yeri reaksiyonu; Ağırı	
Araştırmalar		G3/4 kan bilirubin artışı (%2.1); G3/4 ALT artışı (%1.3)	G3/4 AST artışı (%0.5); G3/4 kan alkalın fosfataz artışı (%0.3)

- TADOCEL 100 mg/m² ve trastuzumab kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G3/4: %32) Febril nötropeni (ateş ve antibiyotik kullanımına bağlı nötropeni dahil) veya nötropenik sepsis.	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi	
Psikiyatrik bozuklukları	İnsomnia	
Sinir sistemi bozuklukları	Parestezi; Baş ağrısı; Tat alma duyusunda bozukluk; Hipoestezi	
Göz bozuklukları	Göz yaşı salgısında artış; Konjunktivit	
Kardiyak bozukluklar		Kalp yetmezliği
Vasküler bozukluklar	Lenfödem	
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Epistaksis; Faringolaringeal ağrı; Nazofarenjit; Dispne; Öksürük; Rinore	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı; Diyare; Kusma; Konstipasyon; Stomatit; Dispepsi; Abdominal ağrı	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Eritem; Döküntü; Tırnaklarda bozukluk	
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji; Artralji; Ekstremitelerde ağrı; Sırt ağrısı; Kemik ağrısı	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni; Periferik ödem; Yüksek ateş; Bitkinlik; Mukoza enflamasyonu; Ağrı; İnfluenza benzeri hastalık; Göğüs ağrısı; Titremeler	Letarji (uyusukluk)
Araştırmalar	Kilo artışı	

Kardiyovasküler bozukluklar

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

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

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

ediniz. Herseptin ve dosetakseli birlikte alan hastalarda (tek başına dosetaksel alan hastalar için %17'ye karşı %23) febril nütropeni/nütropenik sepsis insidansı da artmıştır.

- TADOCEL 75 mg/m² ve kapesitabin kombinasyonu

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

- TADOCEL 75 mg/m² ve prednison veya prednisolon kombinasyonu

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

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

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥ 1/1000 ila <1/100
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %2.4); Nötropenik enfeksiyon (G3/4: %2.7)		
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: %3); Nötropeni (G3/4: %59.2); Trombositopeni (G3/4: %1.6); Febril nötropeni (G3/4: Geçerli değil)		
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4: %0.6)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %1.5)		
Sinir sistemi bozuklukları	Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: %0.7); Periferik duyuşal nöropati (G3/4: <%0.1)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0);	Senkop (G3/4: %0) Nörotoksisite (G3/4: %0) Uyku hali (G3/4: %0)
Göz bozuklukları	Konjunktivit (G3/4: <%0.1)	Göz yaşı salgısında artış (G3/4: <%0.1);	
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (G3/4: %0.2)	
Vasküler bozukluklar	Sıcak basması (G3/4: %0.5)	Hipotansiyon (G3/4: %0) Flebit (G3/4: %0);	Lenfödem (G3/4: %0)
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar		Öksürük (G3/4: %0)	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %5.0); Stomatit (G3/4: %6.0); Kusma (G3/4: %4.2); Diyare (G3/4: %3.4); Konstipasyon (G3/4: %0.5)	Abdominal ağrı (G3/4: %0.4)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4:<%0.1); Deri bozuklukları(G3/4: %0.6); Tırnak bozuklukları (G3/4: %0.4)		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4: %0.7); Artralji (G3/4: %0.2)		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Amenore		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (G3/4: %10); Ateş (G3/4: Geçerli değil); Periferik ödem (G3/4: %0.2)		

Araştırmalar		Kilo artışı (G3/4: %0); Kilo kaybı (G3/4: %0.2)	
--------------	--	---	--

Sinir sistemi bozuklukları

Kemoterapinin sonunda periferik duyuşal nöropatisi olan 83 hastanın 12'sinde periferik duyuşal nöropatinin devam ettiği gözlenmiştir.

Kardiyovasküler bozukluklar

Takip döneminde 1276 hastadan 18'inde Konjestif Kalp Yetmezliği bildirilmiştir. Nod pozitif çalışmasında (TAX316) her bir hasta grubundan birer hasta kardiyak yetmezlik nedeniyle ölmüştür.

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları

Kemoterapinin sonunda alopesisi olan 736 hastanın 25'inde alopesinin devam ettiği gözlenmiştir.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Kemoterapinin sonunda amenoresi olan 251 hastanın 140'ında amenorenin devam ettiği gözlenmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

TAX 316 çalışmasında kemoterapinin sonunda periferik ödemi olan 112 hastadan 18'inde takip döneminde periferik ödemlerinin devam ettiği gözlemlenmiştir; öte yandan GEICAM 9805 çalışmasında kemoterapinin sonunda lenfödemli olan 5 hastadan 4'ünde lenfödemin devam ettiği gözlemlenmiştir.

Akut lösemi / Miyelodisplastik sendrom.

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

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

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

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

- Dokсорubisin ve siklofosamid uygulamasının arkasından dosetaksel ile trastuzumab kombinasyonunun uygulanması olarak

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

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$	Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $<1/10$
Araştırmalar	Kan beyaz küre sayısının azalması (G3/4: %60.2); ALT artışı (G3/4: %1.8); AST artışı (G3/4: %0.8); Kanda alkalin fosfataz yükselmesi (G3/4: %0.3); Vücut ağırlığının artışı (G3/4: %0.3)	Kanda kreatinin yükselmesi (G3/4: %0.5); Vücut ağırlığının azalması; Kanda bilirubin artışı (G3/4: %0.4)
Kardiyak bozukluklar		Sol ventrikül disfonksiyonu (G3/4: %0.5); Çarpıntı; Sinüs taşikardisi
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: %3.2) Nötropeni (G3/4: %71.3); Trombositopeni (G3/4: %1.2); Febril nötropeni (G3/4: %10.9)	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşsal nöropati (G3/4: %1.9) Tat alma bozukluğu, Baş ağrısı (G3/4: %0.6)	Baş dönmesi (G3/4: %0.7); Periferik motor nöropati (G3/4: %0.4)
Göz bozuklukları	Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0.3)	Konjunktivit
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne (G3/4: %1.5)	Epistaksis; Öksürük (G3/4: %0.2)
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %5.3); Stomatit (G3/4: %3.0); Kusma (G3/4: %6.4); Diyare (G3/4: %5.1); Konstipasyon (G3/4: %0.9); Dispepsi (G3/4: %0.3); Abdominal ağrı (G3/4: %0.4)	Ağız kuruluğu
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnak bozuklukları; Pul pul döküntü (G3/4: %1.3)	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (G3/4: %1.4; Deri kuruluğu
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4: %4.9); Artralji (G3/4: %3.0)	Kemik ağrısı (G3/4: %0.4)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %1.9)	

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%)
Vasküler bozukluklar	Ateş basması	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	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)
İmmun sistem bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4: %1.4)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Adet kanaması düzensizliği (G3/4: %19.9)	
Psikiyatrik bozukluklar	İnsomnia (G3/4: % 0.1)	

Kardiyak bozukluklar

AC-TH alan kolda tüm semptomatik kardiyak olayların 3 yıllık kümülatif insidansı % 2.36 idi. (AC-T alan karşılaştırma kolunda ise % 0.52 idi. Bakınız, 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).

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

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$	Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $<1/10$
Araştırmalar	Kan beyaz küre sayısının azalması (G3/4: %48.0); ALT artışı (G3/4: %2.4); AST artışı (G3/4: %1.0); Kanda alkalin fosfataz yükselmesi (G3/4: %0.3); Vücut ağırlığının artışı (G3/4: 0.2)	Kanda kreatinin yükselmesi (G3/4: %0.6); Kanda bilirubin artışı (G3/4: %0.4); Vücut ağırlığının azalması (G3/4: %0.1)
Kardiyak bozukluklar		Çarpıntı; Sinüs taşikardisi; Sol ventrikül disfonksiyonu (G3/4: %0.1)
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: %5.8) Nötropeni (G3/4: %65.9); Trombositopeni (G3/4: %5.4);	Febril nötropeni (G3/4: % 9.8)
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati	Baş dönmesi (G3/4: % 0.4);

	(G3/4: %0.6); Tad alma bozukluğu; Baş ağrısı (G3/4: % 0.3)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0.3)
Göz bozuklukları	Gözyaşı salgısında artış	Konjunktivit
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne (G3/4: % 1.7)	Epistaksis(G3/4: % 0.4) Öksürük
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %4.6); Diyare (G3/4: % 4.9); Stomatit (G3/4: %1.4); Kusma (G3/4: %3.0); Konstipasyon (G3/4: % 0.6); Dispepsi (G3/4:% 0.4); Abdomina ağrı (G3/4:% 0.5)	Ağız kuruluğu
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnak bozuklukları; Pul pul döküntü (G3/4: %0.4)	Deri kuruluğu; Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4: % 1.4); Artralji (G3/4: % 1.0)	Kemik ağrısı (G3/4: % 0.1)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: % 0.5)	
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%)
Vasküler bozukluklar	Ateş basması	Hipotansiyon (G3/4:3.6%)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Halsizlik (G3/4:%6.9); Sıvı retansiyonu (G3/4: % 1.4)	
İmmün sistem bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: %2.5)	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Adet kanaması düzensizliği (G3/4: %21.4)	
Psikiyatrik bozukluklar		İnsomnia

Kardiyak bozukluklar

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 TADOCEL 75 mg/m² ve sisplatin ve 5-florourasil kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nötropenik enfeksiyon; Enfeksiyon (G3/4: % 11.7)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: %20.9); Nötropeni (G3/4: %83.2); Trombositopeni (G3/4: %8.8); Febril nötropeni	
İmmun sistem bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: %1.7)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: % 11.7)	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %8.7)	Baş dönmesi (G3/4: % 2.3); Periferik motor nöropati (G3/4: %1.3)
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0)
Kulak ve iç kulak bozuklukları		Duyuma bozuklukları (G3/4: %0)
Kardiyak bozukluklar		Aritmi (G3/4: %1.0)
Gastrointestinal bozukluklar	Diyare (G3/4: %19.7); Bulantı (G3/4: %16); Stomatit (G3/4: %23.7); Kusma (G3/4: %14.3)	Konstipasyon (G3/4: %1.0); Gastrointestinal ağrı (G3/4: %1.0); Özofajit/disfaji/odinofaji (%8.0; G3/4: %0.7)
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4: %4.0);	Pul pul kaşıntılı kızarıklık (G3/4: %0.7); Tırnak bozuklukları (G3/4: %0.7); Deri soyulması (G3/4: %0)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Letarji (G3/4: %19.0); Ateş (G3/4: %2.3); Sıvı tutulması (ağır/yaşamı tehdit edici %1)	

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

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)

- TADOCEL 75 mg/m² ile sisplatin ve 5-florourasil kombinasyonu
İndüksiyon kemoterapisi (takiben radyoterapi yapılacak) (TAX 323)

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila <1/10	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥ 1/1000 ila 1/100
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %6.3) Nötropenik enfeksiyon		
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar		Kanser ağrısı (G3/4: %0.6)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: %76.3); Anemi (G3/4: %9.2); Trombositopeni (G3/4: %5.2)	Febril nötropeni	
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (ağır değil)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi(G3/4: %0.6)		
Sinir sistemi bozuklukları	Tat/koku alma bozukluğu; Periferik duyuşal nöropati (G3: %0.6);	Baş dönmesi	
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısının artışı, Konjunktivit	
Kulak ve iç kulak bozuklukları		İşitme bozukluğu	
Kardiyak bozukluklar		Miyokard iskemisi (G3/4: %1.7)	Aritmi(G3/4:%0.6)
Vasküler bozukluklar		Venöz bozukluk (G3/4:%0.6)	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: %0.6); Stomatit (G3/4: %4.0); Diyare (G3/4: %2.9); Kusma (G3/4: %0.6)	Konstipasyon; Özofajit/disfaji, odinofaji (G3/4:%0.6); Abdominal ağrı; Dispepsi; Gastrointestinal kanama (G3/4: %0.6)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4: %10.9)	Kaşıntılı kızarıklık; Deri kuruluğu; Deride soyulma (G3/4:%0.6)	
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji (G3/4: %0.6)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Letarji (G3/4: %3.4); Pireksi (G3/4: %0.6); Sıvı tutulması; Ödem;		
Araştırmalar		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 veköti huyluneoplazmlar		Kanser ağrısı (G3/4: % 1.2)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: % 83.5); Anemi (G3/4: % 12.4); Trombositopeni (G3/4: % 4.0) Febril nötropeni		
İmmün sistem bozuklukları			Hipersensitivite
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: % 12.0)		
Sinir sistemi bozuklukları	Tat/koku alma bozukluğu (G3/4: % 0.4) Periferik duyuşal nöropati (G3/4: % 1.2)	Baş dönmesi (G3/4: % 2.0) Periferik motor nöropati (G3/4: % 0.4)	
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısının artışı	Konjunktivit
Kulak ve iç kulak bozuklukları	İşitme bozukluğu (G3/4: % 1.2)		
Kardiyak bozukluklar		Aritmi (G3/4: % 2.0)	Miyokard iskemisi
Vasküler bozukluklar			Venöz bozukluk
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: % 13.9); Stomatit (G3/4: 20.7); Kusma (G3/4: % 8.4); Diyare (G3/4: % 6.8) Özofajit/disfaji, odinofaji (G3/4: % 12.0); Konstipasyon (G3/4: % 0.4)	Dispepsi (G3/4 0.8); Gastrointestinal ağrı (G3/4: % 1.2) Gastrointestinal kanama (G3/4: % 0.4)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4: % 4.0); Kaşıntılı deri döküntüsü	Deri kuruluğu; Pul pul dökülme	
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji (G3/4: % 0.4)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Letarji (G3/4: % 4.0); Pireksi (G3/4: % 3.6); Sıvı tutulması (G3/4: 1.2); Ödem (G3/4: % 1.2)		
Araştırmalar	Kilo azalması		Kilo artışı

Pazarlama-sonrası deneyim

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

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

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

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

İmmün sistem bozuklukları

Bazen ölümcül olan anaflaktik şok vakaları rapor edilmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları

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

Göz bozuklukları

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.

Kardiyak bozukluklar

Çok seyrek olarak miyokard infarktüsü vakaları bildirilmiştir.

Vasküler bozukluklar

Seyrek olarak venöz tromboembolik olaylar bildirilmiştir.

Kulak ve iç kulak bozuklukları

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

Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar

Akut solunum güçlüğü sendromu ve interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrosis **seyrek** olarak bildirilmiştir. Birlikte radyoterapi alan hastalarda **seyrek** olarak radyasyon pnömonisi vakaları bildirilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar

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 bozukluklar

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

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar
ATC Kodu: L01CD 02

Etki mekanizması

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

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

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

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

Klinik Çalışmalar

Meme kanseri

Adjuvan meme kanseri

- Dosetaksel ile doksorubisin ve siklofosamid kombinasyonu

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

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

Pozitif lenf düğümü sayısına göre gruplandırılan (1-3, 4+), 1491 hasta, doksorubisin 50 mg/m² ve siklofosamid 500 mg/m²'den 1 saat sonra uygulan dosetaksel 75 mg/m² (TAC kolu) ya da doksorubisin 50 mg/m² ve ardından fluorasil 500 mg/m² ve siklofosamid 500 mg/m² (FAC kolu) almak üzere randomize olarak ayrılmıştır. Her iki tedavi rejimi de 6 siklus olarak her 3 haftada bir uygulanmıştır. Dosetaksel 1 saatlik infüzyon olarak uygulanmış, tüm diğer ilaçlar 1. günde IV bolus olarak verilmiştir. G-CSF, komplike nötropeni (febril nötropeni, uzayan nötropeni veya enfeksiyon) gelişen hastalara ikincil profilaksi olarak uygulanmıştır. TAC grubundaki hastalara, her bir siklusun 5. gününde başlamak üzere 10 gün süreyle oral yolla günde iki kez 500 mg siprofloksasin (ya da eşdeğeri) ile antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır.

55 haftalık medyan takip sonrası bir ara analiz gerçekleştirilmiştir. TAC kolu için, FAC koluna kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun hastalısız sağkalım gösterilmiştir. TAC uygulanan hastalarda 5. yıldaki relaps insidansı, FAC uygulanan hastalara kıyasla daha düşük olmuş (sırasıyla %32'ye karşı %25), ve mutlak risk %7 oranında azalmıştır (p = 0.001). TAC ile 5. yıldaki genel sağkalımda FAC'ye kıyasla anlamlı ölçüde artmış (sırasıyla %87'ye karşı %81), yani mutlak ölüm riski %6 oranında azalmıştır (p = 0.008).

Hasta altgrubu	Hasta sayısı	Hastalısız Sağkalım			Genel Sağkalım		
		Zarar oranı*	%95 GA	P=	Zarar oranı*	%95 GA	P=
Pozitif nodül sayısı							
Genel	745	0.72	0.59-0.88	0.001	0.70	0.53-0.91	0.008
1-3	467	0.61	0.46-0.82	0.0009	0.45	0.29-0.70	0.0002
4+	278	0.83	0.63-1.08	0.17	0.94	0.66-1.33	0.72

* Zarar oranının 1'den küçük olması, TAC'nin, FAC'ye kıyasla daha uzun bir hastalık görülmeyen sağkalım ve genel sağkalım ile bağlantılı olduğunu göstermektedir.

Ara analiz evresinde TAC'nin 4 ya da daha fazla pozitif nodül bulunan hastalardaki (popülasyonun %37'si) yararlı etkisi kanıtlanmamıştır. Bu etkinin 1-3 pozitif nodül bulunan hastalardaki kadar belirgin olmadığı görülmektedir. Bu analiz evresinde 4 ya da daha fazla

pozitif nodül bulunan hastalardaki yarar/risk oranı tam olarak saptanmamıştır.

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

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

1998 St. Galen kriterlerine göre yüksek riski olan (tümör boyutu >2 cm ve/veya negatif ER ve PR ve/veya yüksek histolojik/nükleer evre (evre 2 ilâ 3) ve/veya yaş <35) opere edilebilir nod-negatif meme kanserli 1060 hasta, adjuvan tedavi olarak doksorubisin 50 mg/m² ve siklofosamid 500 mg/m² uygulamasından 1 saat sonra dosetaksel 75mg/m² verilen gruba (TAC grubunda 539 hasta) ve doksorubisin 50 mg/m² ardından florourasil 500 mg/m² ve siklofosamid 500 mg/m² verilen gruba (FAC grubunda 521 hasta) randomize edilmiştir. Her iki tedavi rejimi 6 kür süresince her üç haftada bir uygulanmıştır. TAC grubunda 230 hasta randomize edildikten sonra primer profilaktik G-CSF zorunlu hale getirilmiştir. Primer G-CSF profilaksisi uygulanmış olan hastalarda Derece 4 nötropeni, febril nötropeni ve nötropenik infeksiyon insidansı azalmıştır (bkz. bölüm 4.8).

Medyan takip süresi 77 aydır. FAC tedavi koluyla kıyaslandığında, TAC tedavi kolunda anlamlı derecede daha uzun bir hastaliksız sağkalım olduğu gösterilmiştir. FAC tedavisi alanlarla kıyaslandığında, TAC tedavisi alan hastalarda relaps riskinde % 32 oranında bir azalma görülmüştür. (Risk oranı (*hazard ratio*) = 0.68, % 95 Güven aralığı (0.49-0.93), p = 0.01). Ayrıca TAC tedavi kolunda genel sağkalım da daha uzundur; ve FAC tedavi koluna kıyasla, TAC tedavisi alan hastalarda ölüm riskinde % 24 azalma bulunmuştur. (Risk oranı (*hazard ratio*) = 0.76, % 95 Güven aralığı (0.46-1.26, p = 0.29). Ancak, genel sağkalımın 2 tedavi grubu arasındaki dağılımı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Nod-negatif meme kanseri olan hastalarda adjuvan tedavi – Alt grup analizi (Tedavi amaçlı bütün hastaları kapsayan analiz)

Hasta alt grup	TAC grubundaki hastaların sayısı	Hastaliksız sağkalım	
		Risk Oranı*	% 95 Güven Aralığı
Genel	539	0.68	0.49-0.93
Yaş kategorisi 1			
<50 yaş	260	0.67	0.43-1.05
≥50 yaş	279	0.67	0.43-1.05
Yaş kategorisi 2			
<35 yaş	42	0.31	0.11-0.89
≥35 yaş	497	0.73	0.52-1.01
Hormonal reseptör durumu			
Negatif	192	0.7	0.45-1.1
Pozitif	344	0.62	0.4-0.97
Tümör büyüklüğü			

≤2 cm	285	0.69	0.43-1.1
>2 cm	254	0.68	0.45-1.04
Histolojik grad			
Grad1 (değerlendirilmemiş grade dahil)	64	0.79	0.24-2.6
Grad 2	216	0.77	0.46-1.3
Grad 3	259	0.59	0.39-0.9
Menopoz durumu			
Pre-Menopozal	285	0.64	0.40-1
Post-Menopozal	254	0.72	0.47-1.12

*1 den düşük olan bir risk oranı (TAC/FAC), FAC tedavisine kıyasla TAC tedavisinin daha uzun bir hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

- Doksorubisin ve siklofosfamid uygulamasını takiben trastuzumab ile kombine halde dosetaksel uygulanması veya dosetaksel ile trastuzumab ve karboplatin kombinasyonu

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

- AC-T: (kontrol kolu): Doksorubisin 60 mg/m² ve siklofosfamid 600 mg/m² ile kombine olarak her 3 hafta da bir 4 siklus; bunu takiben dosetaksel 100 mg/m² her 3 haftada bir 4 siklus uygulanmıştır;

- AC-TH: Doksorubisin 60 mg/m² ve siklofosfamid 600 mg/m² ile kombine olarak her 3 hafta da bir 4 siklus uygulanmıştır. AC 'nin son siklusundan üç hafta sonra trastuzumab 4 mg/kg yükleme dozu 5. siklusun 1. gününde uygulanmıştır; bunu takiben trastuzumab 2 mg/kg 5. siklusun 8. gününden başlamak üzere haftada bir verilmiştir. Dosetaksel ise 100 mg/m² dozda 5. siklusun 2. gününde ve arkasından gelen bütün siklusların (toplam 4 siklus dosetaksel) 1. gününde 3 haftada bir uygulanmıştır. Kemoterapinin son siklusundan 3 hafta sonra başlanmak üzere trastuzumab 6 mg/kg dozda 3 haftada bir uygulanmıştır (ilk uygulama tarihinden itibaren 1 yıl süreyle).

- TCH: Trastuzumab 4 mg/kg yükleme dozu sadece 1. siklusun 1. gününde uygulanır. Takiben trastuzumab 2 mg/kg dozda 8. günde başlamak üzere kemoterapinin en son siklusundan üç hafta sonrasına kadar her hafta uygulanır. Dosetaksel 75 mg/m² dozda, 1. siklusun 2. gününde ve daha sonraki bütün sikluslarda 1. günde uygulanır. Bunu takiben karboplatin (EAA 6 mg/ml/dak) toplam altı siklus dosetaksel ve karboplatin uygulamasıyla verilir. Kemoterapinin en son siklusundan üç hafta sonrasında başlamak üzere trastuzumab 6 mg/kg dozda haftada bir uygulanır. (ilk uygulama tarihinden itibaren 1 yıl süreyle).

Medyan takip süresi olarak 36 ayda yapılan ikinci ara analizin sonuçları, ister antrasiklin temelli (AC-TH), ister antrasiklin temelli olmayan (TCH) HER2-pozitif opere edilebilir meme kanserli hastalar için adjuvan tedavi rejimlerinin bir parçası olarak dosetaksel ve

trastuzumab aynı zamanda uygulanmasının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı, kontrol koluyla (AC-T) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olarak uzattığını göstermiştir. Relaps riskindeki nispi düşüş AC-T koluna kıyasla, AC-TH kolunda % 39 (p < 0.0001) ve TCH kolunda % 33 (p = 0.0003) oranında bulunmuştur. Ölüm riskindeki nispi azalma, AC-T koluyla kıyaslandığında, AC-TH kolunda %42 (p = 0.0024) ve TCH kolunda %34% (p = 0.0182) olarak saptanmıştır.

Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından AC-TH ve TCH gibi trastuzumab içeren iki tedavi kolu arasında istatistiksel anlamlılıkta bir fark bulunmamıştır.

Aşağıdaki tabloda etkililikle ilgili sonuçlar özetlenmiştir:

Doksorubisin ve siklofosfamid ardından dosetaksel ile kombine olarak trastuzumab veya dosetaksel ile kombine olarak trastuzumab ve karboplatin uygulanması
(Tam analiz grubu ; Intent to treat population)

	Hastalıksız sağkalım			Genel sağkalım		
	AC-T n=1073	AC-TH n=1074	TCH n=1075	AC-T n= 1073	AC-TH n=1074	TCH n=1075
Katmanlandırılmış analiz						
Zarar oranı ^a	uygun değil	0.61	0.67	uygun değil	0.58	0.66
% 95 GA	uygun değil	(0.49-0.77)	(0.54-0.83)	uygun değil	(0.40-0.83)	0.47-0.93)
p-değeri ^b	uygun değil	< 0.0001	0.0003	uygun değil	0.0024	0.0182
Yüzde olay 3 yılda olay görülme-yen yüzde (% 95 GA)	% 80.9 (%78.3-83.5)	% 86.7 (%84.4-89.0)	% 85.5 (% 83.2-87.9)	%93.0 (%91.2-94.8)	%95.5 (%94.0-96.9)	%95.2 (%93.7-96.6)
Mutlak yarar ^c		% 5.8	% 4.6		% 2.5	%2.2

AC-T= Doksorubisin ve siklofosfamidi takiben dosetaksel; AC-TH= Doksorubisin ve siklofosfamidi takiben dosetaksel ile kombine olarak trastuzumab; TCH=Doksorubisin ve siklofosfamidi takiben dosetaksel ile kombine olarak trastuzumab ve karboplatin.

GA= Güven aralığı.

^a= AC-T'ye nispeten. Nodül sayısı ve hormonal reseptör durumuna göre katmanlaştırılmış Cox regresyonu kullanılarak tahmini yapılmıştır.

^b=Katmanlandırılmış log rank p-değeri.

^c=AC-T ile kıyaslandığında olarak olay görülmeyen yüzdede mutlak yarar

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 29 unda yüksek riskli nodül pozitif hastalık mevcuttu. Genel popülasyon için gözlenen yarar nodül durumundan bağımsızdı.

Nodül Durumuna göre hastaliksız sağkalım (Tam analiz grubu; Intent to treat population)

	Yüksek riskli nodül pozitif hastalar			Nodül pozitif hastalar		
	AC-T n=309	AC-TH n=306	TCH n=307	AC-T n= 764	AC-TH n=768	TCH n=768
Katmanlandırılmış analiz						
Zarar oranı ^a	uygun değil	0.36	0.52	uygun değil	0.67	0.70
% 95 GA	uygun değil	(0.19-0.68)	(0.30-0.92)	uygun değil	(0.53-0.85)	0.56-0.89)
p-değeri ^b	uygun değil	0.0010	0.0209	uygun değil	0.0008	0.0029
Yüzde olay 3 yılda olay görülme-yen yüzde (% 95 GA)	% 88.0 (%84.1-91.9)	% 94.8 (%91.9-97.8)	% 93.0 (% 89.9-96.2)	%78.1 (%91.2-94.8)	%83.6 (%80.7-86.5)	%82.6 (%79.6-85.6)
Mutlak yarar ^c		% 6.8	% 5.1		% 5.5	%4.6

AC-T= Doksorubisin ve siklofosfamidi takiben dosetaksel; AC-TH= Doksorubisin ve siklofosfamidi takiben dosetaksel ile kombine olarak trastuzumab; TCH=Doksorubisin ve siklofosfamidi takiben dosetaksel ile kombine olarak trastuzumab ve karboplatin.

GA= Güven aralığı.^a= AC-T'ye nispeten. Nodül sayısı ve hormonal reseptör durumuna göre katmanlaştırılmış Cox regresyonu kullanılarak tahmini yapılmıştır.

^b=Katmanlandırılmış log rank p-değeri. ^c=AC-T ile kıyaslandığında olarak olay görülmeyen yüzdede mutlak yarar

Metastatik meme kanseri

- Dosetaksel ile doksorubisin kombinasyonu

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

Bu çalışmada AT kolunda ciddi nötropeni (%90'a %68.6), febril nötropeni (%33.3'e %10), enfeksiyon (%8'e %2.4), diyare (%7.5'e %1.4), asteni (%8.5'e %2.4) ve ağrı (%2.8'e %0) insidansı AC kolundan daha yüksek bulunmuştur. Diğer yandan, AC kolunda ciddi anemi (%15.8'e % 8.5) insidansı AT koluna göre daha yüksektir. Ek olarak daha yüksek kardiyotoksikite: konjestif kalp yetmezliği (%3.8'e %2.8), %20'den fazla mutlak LVEF

azalması (%13.1'e & 6.1) ve %30'dan fazla mutlak LVEF azalması (%6.2'ye %1.1) insidansı bulunmaktadır. Toksik ölüm AT kolundaki 1 hastada (konjestif kalp yetmezliği), AC kolunda 4 hastada (1 septik sok, 3 konjestif kalp yetmezliği) meydana gelmiştir.

- Dosetaksel tek ajan olarak

İki randomize Faz III karşılaştırmalı çalışmaya, bir alkilleyici ajanla tedavisi başarısız olmuş 326, antrasiklinle tedavisi başarısız olmuş 392 metastatik meme kanseri hastası alınmış, hastalara önerilen dozda dosetaksel, yani 100 mg/m², üç haftada bir verilmiştir.

Alkilleyici ajan tedavisi başarısız olmuş hastalarda dosetaksel doksorubisin ile karşılaştırılmıştır (75 mg/m², üç haftada bir). Genel sağkalımı (dosetaksel 15 ay, doksorubisin 14 ay, p=0.38) veya progresyona kadar geçen süreyi (dosetaksel 27 hafta, doksorubisin 23 hafta, p=0.53) etkilemeksizin, dosetaksel yanıt oranını (%52'ye %37, p=0.01) arttırmış ve yanıt süresini kısaltmıştır (12 haftaya 23 hafta, p=0.007). Dosetaksel alan üç hasta (%2) sıvı retansiyonu nedeniyle tedaviyi bırakırken, doksorubisin alan 15 hastada (%9) kardiyotoksisite nedeniyle (üç vakada fatal konjestif kalp yetmezliği) tedavi kesilmiştir.

Antrasiklin tedavisi başarısız olan hastalarda dosetaksel Mitomisin C ve Vinblastin kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır (12 mg/m², 6 haftada bir, ve 6 mg/m², 3 haftada bir). Dosetaksel yanıt oranını arttırmış (%33'e %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).

Önceki tedavisi antrasiklin içeren 449 ileri evre meme kanseri hastasının dahil edildiği açık etiketli, çok merkezli, randomize faz III çalışmada tek ajan dosetaksel 100 mg/m² ile paklitaksel 75 mg/m² karşılaştırılmıştır. Her iki uygulamada 3 haftada bir uygulanmıştır. Primer amacı etkilemeksizin (genel cevap oranları % 32'ye karşılık % 25, p=0.10) dosetaksel medyan progresyonsuz sağkalım (24.6 haftaya karşılık 15.6 hafta, p<0.01) ve genel sağkalım (15.3'e karşılık 12.7 ay, p=0.03) anlamlı olarak uzamıştır. Derece 3/4 istenmeyen etkiler tek ajan dosetaksel (% 55.4) ile paklitaksele göre daha sıktır (% 23.0).

- Dosetaksel ile trastuzumab kombinasyonu

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

Etkinlik bulguları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

Parametre	Dosetaksel trastuzumab ¹ n=92	Dosetaksel ¹ N=94
Yanıt oranı (%95 GA)	% 61 (50 – 71)	% 34 (22 – 45)
Medyan yanıt süresi (ay) (%95 GA)	11.4 (9.2 – 15.0)	5.1 (4.4 – 6.5)
Medyan TTP (ay) (%95 GA)	10.6 (7.6 – 12.9)	5.7 (5.0 – 6.2)
Medyan Sağkalım (ay) (%95 GA)	30.5 ² (26.8 – ne)	22.1 ² (17.6 – 28.9)

TTP = progresyona kadar geçen süre; “ne”, tahmin edilemediğini ya da henüz ulaşılmadığını belirtmektedir.

¹Tam analiz grubu (intent-to-treat)

²Tahmini medyan sağkalım

- Dosetaksel ve kapesitabin kombinasyonu

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

Bu çalışmada, 255 hasta dosetaksel (3 haftada bir 75 mg/m²) ve kapesitabin (2 hafta süreyle günde iki kez 1250 mg/m² ve ardından 1 haftalık dinlenme dönemi) ile tedaviye randomize edilmiştir. 256 hasta tek başına dosetaksel (3 haftada bir 100 mg/m²) ile tedaviye randomize edilmiştir. Sağkalım dosetaksel + kapesitabin kombinasyonu kolunda daha yüksek bulunmuştur (p=0.0126). Medyan sağkalım 442 güne (dosetaksel + kapesitabin) karşın 352 gün (tek başına dosetaksel) olarak bulunmuştur.

Progresif hastalığa kadar geçen sürenin dosetaksel + kapesitabin kombinasyonu kolunda daha uzun olduğu saptanmıştır (p<0.0001). Progresyona kadar geçen medyan süre 186 güne (dosetaksel + kapesitabin) karşın 128 gün (tek başına dosetaksel) olarak bulunmuştur.

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. 1 yıllık sağkalım oranı dosetaksel grubunda (%40) BSC grubuna kıyasla (%16) önemli ölçüde uzundu. Morfin türevi analjeziklerin (p<0.01), morfin türevi olmayan analjeziklerin kullanım oranı (p<0.01), 75 mg/m² dosetaksel alan hastalarda BSC grubuna kıyasla önemli ölçüde uzundu.

- Daha önce kemoterapi uygulanmamış hastalarda dosetaksel platin kombinasyonu
Bir Faz III çalışmada, rezeke edilemeyen IIIB veya IV NSCLC olan ve bu hastalık için daha önce kemoterapi almamış 1218 hasta her 3 haftada bir 1 saatlik infüzyon olarak dosetaksel (D) 75 mg/m² ve sisplatin (Cis) 75 mg/m² veya her 3 haftada bir dosetaksel (D) 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 1nci günü uygulanan sisplatin 100 mg/m² almak üzere 3 kola randomize edilmiştir.

Araştırmanın her üç kolu için sağkalım verileri, ilerlemeye kadar geçen medyan süre, yanıt oranları, Yaşam Kalitesi (QoL) ve klinik yarar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

	DCis n=408	VCis n=404	İstatiksel Analiz
Genel Sağkalım (Primer son nokta)			
Medyan Sağkalım (ay)	11.3	10.1	Risk Oranı: 1.122 [% 97.2 CI: 0.937;1.342]*
1-yıllık Sağkalım (%)	46	41	Risk farkı:% 5.4 [% 95 CI:-1.1;12.0]
2-yıllık Sağkalım (%)	21	14	Risk farkı:% 6.2 [% 95CI:0.2;12.3]
Progresyona kadar geçen Medyan Süre (hafta)	22.0	23.0	Risk Oranı: 1.032 [% 95 CI: 0.876;1.216]
Genel Yanıt Oranı (%)	31.6	24.5	Risk Oranı: % 7.1 [% 95 CI: 0.7;13.5]

*: Uygun hasta popülasyonuna bağlı olarak, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş ve statifikasyon faktörleri (hastalığın basamağı ve tedavinin bölgesi)

Prostat kanseri

Prednison veya prednisolon ile kombinasyon halinde dosetakselin hormona refrakter metastatik prostat kanseri olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği, randomize, çok merkezli bir Faz III çalışmada değerlendirilmiştir. KPS ³ 60 olan toplam 1006 hasta aşağıdaki tedavi gruplarına randomize edilmiştir:

- 10 siklus olarak her 3 haftada bir dosetaksel 75 mg/m².
 - 5 siklus olarak 6 haftalık bir siklusta ilk 5 haftada haftalık olarak uygulanan dosetaksel 30 mg/m².
 - 10 siklus olarak her 3 haftada bir Mitoksantron 12 mg/m².
- Her 3 rejim de, devamlı olarak günde iki kez 5 mg prednison veya prednisolon ile kombinasyon halinde uygulanmıştır.

Her üç haftada bir dosetaksel alan hastalar, mitoksantron ile tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun genel sağkalım göstermiştir. Haftalık dosetaksel kolunda sağkalımda görülen artış mitoksantron kontrol koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dosetaksel kolları ile kontrol kolunun etkinlik sonuçları noktaları karşılaştırması aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

Sonlanım noktası	Dosetaksel 3 haftada bir	Dosetaksel her hafta	Mitoksantron 3 haftada bir
Hasta sayısı	335	333	337
Medyan sağkalım (ay)	18.9	17.4	16.5
%95 GA	(17.0-21.2)	(15.7-19.0)	(14.4-18.6)
Risk oranı	0.761	0.912	--
%95 GA	(0.619-0.936)	(0.747-1.113)	--
p-değeri†*	0.0094	0.3624	--
Hasta sayısı	291	282	300
PSA ** yanıt oranı (%)	45.4	47.9	31.7
%95 GA	(39.5-51.3)	(41.9-53.9)	(26.4-37.3)
p-değeri*	0.0005	<0.0001	--
Hasta sayısı	153	154	157
Ağrı yanıt oranı (%)	34.6	31.2	21.7
%95 GA	(27.1-42.7)	(24.0-39.1)	(15.5-28.9)
p-değeri *	0.0107	0.0798	--
Hasta sayısı	141	134	137
Tümör yanıt oranı (%)	12.1	8.2	6.6
%95 GA	(7.2-18.6)	(4.2-14.2)	(3.0-12.1)
p-değeri *	0.1112	0.5853	--

†Katmanlı log rank testi

*İstatistiksel anlamlılık eşiği=0.0175

**PSA: Prostat-Spesifik Antijen

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

Mide adenokarsinomu

Dosetakselin gastroözofageal bileşke adenokarsinomu dahil olmak üzere metastatik mide adenokarsinomu olan, daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış hastaların tedavisinde güvenilirlik ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla çok merkezli, açık etiketli, randomize bir çalışma yürütülmüştür. KPS>70 olan toplam 445 hasta, sisplatin (C) (75 mg/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 Dosetaksel (D) (75 mg/m², 1. günde) ile tedavi edilmiştir. Tedavi siklusunun süresi, DCF kolu için 3 hafta ve CF kolu için 4 hafta olmuştur. Hasta başına uygulanan medyan siklus sayısı, DCF kolu için 6 (1-16 aralıkla) ve CF kolu için 4 (1-12 dağılımla) olmuştur.

İlerleme riskinde azalma %32.1 olmuş ve DCF kolu lehine anlamlı ölçüde daha uzun bir TTP ile ilişkili bulunmuştur (p=0.0004).

Genel sağkalım da, mortalite riskinde %22.7 oranında bir azalmayla DCF kolu lehine anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur (p=0.0201). Etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

Dosetakselin mide adenokarsinomu hastalarının tedavisindeki etkinliği

Sonlanım noktası	DCF n=221	CF n=224
Medyan TTP (ay) (%95 GA)	5.6 (4.86-5.91)	3.7 (3.45-4.47)
Risk oranı (%95 GA) *p değeri	1.473 (1.189-1.825) 0.0004	
Medyan TTP (ay) (%95 GA)	9.2 (8.38-10.58)	8.6 (7.16-9.46)
2 yıllık tahmin (%)	18.4	8.8
Risk oranı (%95 GA) *p değeri	1.293 (1.041-1.606) 0.0201	
Genel Yanıt Oranı (CR+PR) (%)	36.7	25.4
*p değeri	0.0106	
En iyi Genel Yanıt Olarak İlerleyici Hastalık (%)	16.7	25.9

*Katmanlandırılmamış log rank testi

41.6 aylık medyan takip zamanı ile yürütülen güncel bir sağkalım analizinde sürekli DCF rejimi lehinde olmasına rağmen artık istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir ve 18 ve 30 aylık takipte DCF'nin CF'ye göre yararı belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir.

Genel olarak, yaşam kalitesi (QoL) ve klinik yarar sonuçları sürekli olarak DCF kolu lehine düzelmeye işaret etmiştir. CF ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında, DCF ile tedavi edilen hastalarda QLQ-C30 anketiyle değerlendirilen genel sağlık durumunda % 5 oranında kötüleşmenin olmasına kadar geçen süre (p=0.0121) ve Karnofsky performansı kötüleşmesine kadar geçen süre daha uzun olmuştur. (p=0.0088).

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 çalışmada WHO performans durumu 0 veya 1 olan, opere edilemeyen lokal ilerlemiş, skuamöz hücreli baş boyun kanseri olan 358 hasta iki tedavi kolundan birine randomize edilmiştir. Dosetaksel koluna alınan hastalar 3 haftada bir, 5 gün süreyle, her gün sürekli infüzyon şeklinde dosetaksel (D) 75 mg/m², arkasından sisplatin (P) 75 mg/m² ve arkasından 5-florourasil (F) 750 mg/m² almıştır. Kemoterapinin sonunda en kısa aralık olarak 4 hafta en uzun aralık 7 hafta olacak şekilde, hastalığı ilerlememiş olan hastalar kurumun kılavuzuna uygun şekilde 7 hafta süreyle radyoterapi (RT) almıştır. (DPF/RT)

Karşılaştırma koluna alınan hastalar 3 haftada bir, 5 gün süreyle her gün siplatin (P) 100 mg/m² arkasından 5-florourasil (F) 100 mg/m² almıştır. Kemoterapinin sonunda en kısa aralık olarak 4 hafta en uzun aralık 7 hafta olacak şekilde, hastalığı ilerlememiş olan hastalar kurumun kılavuzuna uygun şekilde 7 hafta süreyle radyoterapi (RT) almıştır. (PF/RT)

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

Inoperabl, lokal ileri baş-boyun kanserli hastaların indüksiyon tedavisinde dosetakselin etkinliği

Sonlanım noktası	Dosetaksel+ Cis + 5-FU n = 177	Cis + 5FU n = 181
Medyan progresyonsuz sağkalım (ay) (% 95 GA)	11.4 (10.1-14.0)	8.3 (7.4-9.1)
Ayarlanmış Risk oranı (% 95 GA) *p-değeri	0.70 (0.55-0.89) 0.0042	
Medyan sağkalım (ay) (% 95 GA)	18.6 (15.7-24.0)	14.5 (11.6-18.7)
Risk oranı (% 95 GA) ** p-değeri	0.72 (0.56-0.93) 0.0128	
Kemoterapiye verilen en iyi genel yanıt (%) (% 94 GA) *** p-değeri	67.8 (60.4-74.6)	53.6 (46.0-61.0)
	0.006	

Çalışmadaki tedaviye verilen en iyi genel yanıt [kemoterapi +/- radyoterapi] (%) (% 95 GA) *** p-değeri	72.3 (65.1-78.8)	58.6 (51.0-65.8)
	0.006	
Kemoterapi±radyoterapiye verilen medyan yanıt süresi(ay) (% 95 GA)	n= 128 15.7 (13.4-24.6)	n=106 11.7 (10.2-17.4)
Risk oranı (% 95 GA) ** p-değeri	0.72 (0.52-0.99) 0.0457	

1 den düşük tehlike oranı dosetaksel + sisplatin + 5 FU lehindedir.

*Cox modeli (Primer tümörün yeri, T ve N klinik evresi WHO Performans Skalası için ayarlama)

**Log-rank testi

*** Chi-square testi

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

- Kemoradyoterapiyi takiben uygulanan indüksiyon tedavisi (TAX324)

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

Bu çalışmada lokal ileri skuamöz hücreli baş boyun kanseri (SCCHN) olan ve WHO performans durumu 0 veya 1 olan 501 hasta iki tedavi kolundan birine randomize edilmiştir. Araştırma popülasyonu teknik olarak rezeke edilemeyen hastalığı olan, cerrahi şifa ihtimali düşük olan ve organ korunması amaçlanan hastalardan oluşmuştur. Dosetaksel kolundaki hastalara 1. günde intravenöz infüzyon yoluyla dosetaksel (D) 75 mg/m², arkasından sisplatin (P) 100 mg/m² ve ardından 1.günden 4. güne kadar sürekli infüzyon yoluyla 5-florourasil (F) 1000 mg/m² verilmiştir. Sikluslar her 3 haftada bir, 3 siklus şeklinde tekrarlanmıştır. İlerleyici hastalığı olmayan bütün hastaların protokole göre (DPF/CRT) kemoradyoterapi (CRT) alması gereklidir.

Kıyaslamalı koldaki hastalar 1. günde sisplatin (P) 100 mg/m², arkasından sürekli infüzyon yoluyla 5-florourasil (F) günde 1000 mg/m² dozda 1. günden 5. güne kadar uygulanmıştır. Sikluslar üç haftada bir olmak üzere 3 siklus olarak tekrarlanmıştır. İlerleyici hastalığı olmayan bütün hastaların protokole göre (PF/CRT) CRT alması gereklidir.

Her iki tedavi grubundaki hastalar indüksiyon kemoterapisini takiben, en son siklusun başlangıcından itibaren 8 haftadan geç olmamak ve minimum zaman aralığı 3 hafta olacak şekilde, 7 hafta süreyle CRT alması gerekmektedir (en son siklusun 22. gününden 56 gününe kadar). Radyoterapi sırasında karboplatin (EAA 1.5) bir saatlik intravenöz infüzyon yoluyla haftada bir uygulanmıştır, maksimum 7 doz verilmiştir. CRT tamamlandıktan sonra uygun

olan her anda hastalığın primer yerleşiminde ve/veya boyunda cerrahi müdahale yapılması düşünülebilmektedir. 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 düzelleme saptanmıştır (DPF için 35.5 ay, PF için 13.1 ay) Bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlıdır (log-rank testi, p=0.004). Etkililikle ilgili sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir:

Lokal ileri skuamöz hücreli baş ve boyun kanseri olan hastaların indüksiyon tedavisinde dosetakselin etkililiği (Tam analiz grubu)

Sonlanım noktası	Dosetaksel+ Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5FU n = 246
Medyan genel sağkalım (ay) (% 95 CI) Ayarlanmış Tehlike oranı (% 95 CI) *p-değeri	70.6 (49.0-NA)	30.1 (20.9-51.5)
	0.70 (0.54-0.90) 0.0058	
Medyan progresyonsuz sağkalım (ay) (% 95 CI)	35.5 (19.3-NA)	13.1 (10.6-20.2)
Tehlike oranı (% 95 CI) ** p-değeri	0.71 (0.56-0.90) 0.004	
	71.8 (65.8-77.2)	64.2 (57.9-70.2)
Kemoterapiye (CR+PR) verilen en iyi genel yanıt (%) (% 94 CI) *** p-değeri	0.070	
Çalışmadaki tedaviye (CR+PR) verilen en iyi genel yanıt [kemoterapi +/- radyoterapi] (%) (% 95 CI)	76.5 (70.8-81.5)	71.5 (65.5-77.1)
*** p-değeri	0.209	

1 den düşük tehlike oranı dosetaksel + sisplatin + 5 FU lehindedir.

*ayarlanmamış log-rank testi

** ayarlanmamış log-rank testi, çoklu kıyaslamalar için ayarlanmamıştır

***Chi square testi, çoklu kıyaslamalar için ayarlanmamıştır

NA-uygun değil

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

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

Dağılım:

100 mg/m² dozun 1 saatlik infüzyonunu takiben, ortalama en yüksek plazma seviyesi 3.7 µg/ml ve buna uyan 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.

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Popülasyon farmakokinetiği

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

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

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

Sıvı retansiyonu

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

Kombine kullanımı

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

Kapesitabin ile etkileşimi

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

Sisplatin ile etkileşimi

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

Prednison ile etkileşimi

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Dosetakselin karsinojenik potansiyeli araştırılmamıştır.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Susuz sitrik asit
Povidon
Polisorbat 80
Saf etanol

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon:

24 ay

Seyreltilen çözelti:

Seyreltilmiş çözelti hazırlanmasının ardından hemen kullanılmalıdır. Ancak, önerilen infüzyonluk çözeltilerde (infüzyon için 50 mg/ml (%5) glukoz çözeltisi ve infüzyon için 9 mg/ml

(%0.9) sodyum klorür çözeltisi) seyreltilmiş çözelti (0.74 mg/ ml) fiziksel ve kimyasal olarak, 25°C'nin altında ve normal aydınlatma koşullarında 8 saat süreyle stabildir.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I saydam cam flakon, Tip I bromobütül kauçuk tıpa ve propilen diskli alüminyum kapak. Flakon koruyucu bir plastik üst sargı ile ambalajlanacaktır.

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

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

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

İntravenöz uygulama için infüzyon çözeltisinin hazırlanması

TADOCEL flakon multidoz uygulanabilir. Seyreltilen ürün tek kullanımlıktır.

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

Dosetaksel'in 192 mg'ın altındaki dozları için, TADOCEL'in gerekli hacmini 250 ml 50 mg/ml (%5) infüzyonluk glukoz çözeltisi veya 9 mg/ml (%0.9) infüzyonluk sodyum klorür çözeltisi içeren 250 ml'lik bir infüzyon torbasına veya şişesine enjekte ediniz. Dosetaksel'in maksimum konsantrasyonu ml infüzyon çözeltisi başına 0.74 mg olduğundan, dosetaksel'in 192 mg'ı aşan dozları için 250 ml'den daha fazla infüzyon çözeltisi gerekmektedir.

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

Uygulama

Uygulamaya ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 4.2.

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Actavis İlaçları A.Ş.

Gültepe Mah. Polat iş merkezi 34394 Levent/Şişli- İstanbul

Tel: (0212) 316 67 00

Faks: (0212) 264 42 68

8. RUHSAT NUMARASI

135/32

9.İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-