

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOXİTAX TEC 160 mg / 8 ml IV infüzyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml çözelti 20 mg dosetaksel içerir. Her bir 8 ml'lik çözelti flakonu 160 mg dosetaksel içerir.

Yardımcı madde:

Susuz etanol 4,000 ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi içeren flakon

Açık sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

DOXİTAX TEC antrasiklin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde veya ardışık olarak, opere edilebilir nod-pozitif ve nod-negatif meme kanseri olan hastaların adjuvan tedavisinde endikedir. Erken evre meme kanseri konusunda uluslararası düzeyde yerleşik kriterlere göre opere edilebilir nodnegatif meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi kemoterapiye uygun hastalarla sınırlıdır. (bkz. Bölüm 5.1).

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

DOXİTAX TEC monoterapisi, sitotoksik tedavinin başarısız olmasından sonra lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri olan hastaların tedavisinde endikedir. Önceki kemoterapi bir antrasiklin veya alkilleyici bir ajan içermelidir.

DOXİTAX TEC trastuzumab ile kombinasyon halinde, tümörleri aşırı ekspresyonu gösteren HER-2 neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2) daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış metastatik meme kanseri hastalarının tedavisinde endikedir.

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

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

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

DOXİTAX TEC, daha önceki kemoterapisi başarılı olmayan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan hastaların tedavisinde endikedir.

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

Prostat kanseri

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

DOXİTAX TEC, prednizon veya prednizolon ile birlikte veya bunlar olmaksızın androjen yoksunluk tedavisi (ADT) ile birlikte kullanıldığında, metastatik hormon duyarlı prostat kanseri olan hastaların tedavisinde endikedir.

Mide adenokarsinomu

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

Baş-boyun kanseri

DOXİTAX TEC, sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde, baş ve boyun bölgesinde lokal olarak ilerlemiş skuamöz hücreli karsinomlu hastaların indüksiyon tedavisi için endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Dosetaksel kullanımı sitotoksik kemoterapi uygulamasında uzmanlaşmış birimlerle sınırlı olmalı ve yalnızca antikanser kemoterapisi kullanımında yetkili bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

Meme, küçük hücreli olmayan akciğer, mide ve baş ve boyun kanserleri için, deksametazon gibi oral kortikosteroidden oluşan premedikasyon günde 16 mg (örn. günde iki defa 8 mg), dosetaksel uygulamasından 3 gün önce başlayarak, kontrendike olmadıkça kullanılabilir (bkz. bölüm 4.4).

Metastatik prostat kanseri için, prednizon veya prednisolonun kullanılıp kullanılmamasından bağımsız olarak, 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). (Tavsiye edilen dozlar prostat kanseri başlığı altında detaylı olarak açıklanmıştır.)

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

DOXİTAX TEC üç hafta arayla bir saatlik infüzyon şeklinde uygulanır.

Meme kanseri

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

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

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

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

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için tedavi edilen 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/m²'dir.

Prostat kanseri

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri

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

Metastatik hormona duyarlı prostat kanseri

Dosetakselin önerilen dozu, 6 kür için her 3 haftada bir 75 mg/m²'dir. Prednizon veya prednisolon 5 mg oral yoldan günde iki kez sürekli olarak uygulanabilir.

Mide adenokarsinomu

Mide adenokarsinomu için önerilen dosetaksel dozu, 1 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m², ardından 1 ila 3 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m² 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/m² 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).

Baş ve boyun kanseri

Hastalara antiemetiklerle premedikasyon ve uygun hidrasyon (sisplatin uygulamasından önce ve sonra) verilmelidir. Hematolojik toksisite riskini azaltmak için profilaktik G-CSF kullanılabilir. TAX 323 ve TAX 324 çalışmalarına göre dosetaksel içeren kolundaki tüm hastalara profilaktik antibiyotik verilmiştir.

- Radyoterapinin ardından indüksiyon kemoterapisi (TAX 323)

Baş ve boyunun inoperabl lokal olarak ilerlemiş skuamöz hücreli karsinomunun (SCCHN) indüksiyon tedavisi için önerilen dosetaksel dozu, 1 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m², ardından birinci gün 1 saat boyunca 75 mg/m² sisplatin ve ardından beş gün boyunca günde 750 mg/m² sürekli

infüzyon olarak 5-florourasildir. Bu rejim 4 döngü boyunca her 3 haftada bir uygulanır. Kemoterapiden sonra hastalar radyoterapi almalıdır.

- Kemoradyoterapiyi takiben indüksiyon kemoterapisi (TAX 324)

Lokal olarak ilerlemiş (teknik olarak çıkarılamaz, cerrahi tedavi olasılığı düşük ve organ korumayı amaçlayan) baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (SCCHN) olan hastaların indüksiyon tedavisi için önerilen dosetaksel dozu, 1. günde 1 saatlik intravenöz infüzyon olarak 75 mg/m^2 , ardından 30 dakikalık ila 3 saatlik infüzyon olarak uygulanan 100 mg/m^2 sisplatin ve ardından 1. günden 4. güne kadar sürekli infüzyon olarak $1000 \text{ g/m}^2/\text{gün}$ 5-florourasildir. Bu rejim, 3 döngü boyunca her 3 haftada bir uygulanır. Kemoterapiden sonra hastalar kemoradyoterapi almalıdır.

Sisplatin ve 5-fluorourasil doz modifikasyonu için kısa ürün bilgisinin ilgili bölümüne bakınız.

Tedavi sırasında doz ayarı:

Genel

DOXİTAX TEC nötrofil sayısı en az 1500 hücre/mm^3 oluncaya kadar verilmemelidir. DOXİTAX TEC 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 DOXİTAX TEC dozu 100 mg/m^2 'den 75 mg/m^2 'ye veya 75 mg/m^2 'den 60 mg/m^2 'ye düşürülür. Hastada bu reaksiyonlar 60 mg/m^2 dozda da meydana gelmeye devam ederse, tedavi kesilmelidir.

Meme kanseri için adjuvan tedavi

Meme kanseri için adjuvan tedavide dosetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid (DAC: D: DOXİTAX TEC [dosetaksel]; A: Adriamisin [doksorubisin]; C: siklofosfamid) alan hastalarda primer G-CSF profilaksisi düşünülmelidir. Febril nötropeni ve/veya nötropenik enfeksiyon yaşayan hastalarda takip eden sikluslarda aldıkları DOXİTAX TEC dozu 60 mg/m^2 'ye düşürülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Derece 3 ya da 4 stomatit bulunan hastalarda uygulanan doz 60 mg/m^2 'ye düşürülmelidir.

Sisplatin ile kombinasyonda

Başlangıç olarak sisplatin ile kombinasyon halinde dosetaksel 75 mg/m² doz uygulanan ve önceki tedavi kürü sırasında en düşük trombosit sayısı <25000 hücre/mm³ (sisplatin ile) olan hastalar için ya da febril nötropeni yaşayan hastalarda veya ciddi non-hematolojik toksisiteleri olan hastalarda, sonraki siklularda dosetaksel dozajı 65 mg/m²'ye düşürülmelidir. Sisplatin dozaj ayarlamaları için, ürünün kısa ürün bilgisine bakınız.

Kapesitabin ile kombinasyonda

- Dosetaksel ile kombine edildiğinde kapesitabin doz modifikasyonları için kapesitabinin kısa ürün bilgilerine bakınız.
- Bir sonraki DOXİTAX TEC/kapesitabin tedavisi zamanında devam eden bir Derece 2 toksisitesinin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0-1'e gerileyinceye değin geciktiriniz ve orijinal dozun %100'ü oranında devam ediniz.
- Tedavi uygulaması sırasında herhangi bir zamanda bir Derece 2 toksisitesinin ikinci kez geliştiği ya da bir Derece 3 toksisitesinin ilk kez geliştiği görülen hastalar için, tedaviyi Derece 0-1'e gerileyinceye değin geciktiriniz ve sonra DOXİTAX TEC 55 mg/m² ile devam ediniz.
- Daha sonra görülen herhangi bir toksisite ya da herhangi bir Derece 4 toksisite için, DOXİTAX TECdozunu kesiniz.

Trastuzumab doz modifikasyonları için, kısa ürün bilgisine bakınız.

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyonda:

G-CSF uygulamasına karşın bir febril nötropeni, sürekli nötropeni ya da nötropenik enfeksiyon epizodu görülmesi halinde, dosetaksel dozu 75 mg/m²'den 60 mg/m²'ye azaltılmalıdır. Daha sonra komplike nötropeni epizodlarının görülmesi 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 DOXİTAX TEC ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal toksisiteler için önerilen doz değişiklikleri:

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

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

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

Uygulama şekli

DOXİTAX TEC yalnızca kemoterapi uygulaması konusunda uzmanlaşmış kliniklerde kullanılmalıdır ve anti-kanser kemoterapisi uygulama konusunda yetkin bir doktorun denetiminde uygulanmalıdır. Ürünün hazırlanması ve uygulanmasına ilişkin talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

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 aralığın 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 değerin 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.

Diğer endikasyonlarla ilişkili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popölasyon:

18 yaşıın altındaki çocuklarda DOXİTAX TEC'in nazofaringeal karsinomadaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

DOXİTAX TEC'in Tip II ve III az diferansiye nasofaringeal karsinoma dışıında meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat kanseri, gastrik karsinoma ve başı-boyun kanserinde pediyatrik popölasyonda kullanımı yoktur.

Geriatrik popölasyon:

Popölasyon farmakokinetiği esas alınarak yaşılılarda kullanıma ilişkin özel bir talimat bulunmamaktadır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

DOXİTAX TEC, etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontraendikedir.

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

Dosetaksel ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır. (Bkz 4.2 ve 4.4)

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Meme, küçük hücreli olmayan akciğer 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) DOXİTAX TEC tedavisinden önceki gün başlamak suretiyle 3 gün boyunca ön tedavi yapılmalıdır. Prostat kanseri için, premedikasyon, dosetaksel infüzyonundan 12 saat, 3 saat ve 1 saat önce uygulanan oral deksametazon 8 mg'dır (bkz. 4.2).

Hematoloji:

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 DOXİTAX TEC ile tedavi edilmemelidir (bkz. 4.2).

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

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel (DCF) 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, DCF ile tedavi edilen hastalar profilaktik G-CSF almalıdır. DCF alan hastalar yakından izlenmelidir (Bkz 4.2 ve 4.8).

Doksorubisin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde dosetaksel (DAC) ile tedavi edilen hastalara, primer G-CSF profilaksisi uygulandığında febril nötropeni ve/veya nötropenik enfeksiyon daha düşük oranlarda oluşmuştur. DAC ile adjuvan tedavi alan meme kanseri hastalarında nötropeni komplikasyonları (febril nötropeni, uzamış nötropeni veya nötropenik enfeksiyon) riskini hafifletmek için primer G-CSF profilaksisi düşünülmelidir. DAC alan hastalar yakından izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Gastrointestinal reaksiyonlar

Nötropenisi olan, özellikle gastrointestinal komplikasyonlar geliştirme riski taşıyan hastalar için dikkatli olunması önerilir. Vakaların çoğunluğu dosetaksel içeren rejimin ilk veya ikinci döngüsü sırasında meydana gelmiş olsa da, enterokolit herhangi bir zamanda gelişebilir ve başlangıcından itibaren ilk gün kadar erken bir zamanda ölüme yol açabilir. Hastalar ciddi gastrointestinal toksisitenin erken belirtileri açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölümler 4.2, 4.4 ve 4.8).

Hipersensitivite reaksiyonları:

Hastalar hipersensitivite reaksiyonları açısından, özellikle birinci ve ikinci infüzyonlar sırasında yakından izlenmelidir. DOXİTAX TEC infüzyonunun başlangıcından sonra birkaç dakika içerisinde hipersensitivite reaksiyonları meydana gelebilir, bu nedenle bronkospazm ve hipotansiyon tedavisi için gerekli donanım hazır bulundurulmalıdır. Ateş basması veya lokalize deri reaksiyonları gibi küçük çaplı reaksiyonların meydana gelmesi halinde, dosetaksel tedavisinin

kesilmesine gerek yoktur. Ancak tedavi gerektiren hipotansiyon, bronkospazm veya genel döküntü/eritem gibi şiddetli reaksiyonlarda DOXİTAX TEC infüzyonuna derhal son verilmeli ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Ağır hipersensitivite reaksiyonları görülmüş olan hastalar DOXİTAX TEC ile tekrar riske sokulmamalıdır. Daha önce paklitaksel'e aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşayan hastalar, daha şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu da dahil olmak üzere dosetaksel aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirme riski altında olabilir. Bu hastalar doketaksel tedavinin başlatılması sırasında yakından izlenmelidir.

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).

Stevens-Johnson Sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) ve Akut Genelleştirilmiş Ekzantematöz Püstüloz (AGEP) gibi Ciddi Kutanöz Advers Reaksiyonlar (SCAR'lar) dosetaksel tedavisiyle bildirilmiştir. Hastalar ciddi cilt belirtilerinin belirti ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa dosetaksel'in kesilmesi düşünülmelidir.

Sıvı retansiyonu:

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

Solunum rahatsızlıkları:

Ölümle sonuçlanabilen akut solunum sıkıntısı sendromu, interstisyel pnömoni/pnömonitis, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer fibrozu ve solunum yetmezliği bildirilmiştir ve ölümcül sonuçlarla ilişkili olabilir. Eşzamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda radyasyon pnömonisi olguları bildirilmiştir.

Yeni akciğer semptomlarının görülmesi veya mevcut akciğer semptomlarında kötüleşme olması halinde, hasta yakından takip edilmeli, hızla incelemeye alınmalı ve gerektiği şekilde tedavi edilmelidir. Tanı konana kadar dosetaksel tedavisinin

kesilmesi önerilir. Destekleyici tedavi yöntemlerinin erken uygulanması durumun düzelmesine yardımcı olacaktır. Dosetaksel tedavisine yeniden başlamanın sağlayacağı yarar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Dosetaksel 100 mg/m² dozda tek ajan olarak, serum transaminaz düzeyleri (ALT, AST) normal değerlerin üst sınırının 1,5 katından daha yüksek ve beraberinde serum alkalen fosfataz düzeyleri normal değerlerin üst sınırının 2,5 katından daha yüksek olan hastalara uygulandığında, sepsis de dahil sebeplerle toksik ölüm, ölümcül olabilecek gastrointestinal hemoraji, febril nütropeni, enfeksiyonlar, trombositopeni, stomatit ve asteni gibi ciddi yan etkilerin insidansı artmaktadır. Bu nedenle karaciğer fonksiyon test (KFT) sonuçları yüksek olan hastalarda önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m² olmalı ve KFT'leri başlangıçta ve her kür öncesi ölçülmelidir (bkz. 4.2). 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 kombinasyonu değerlendirilen bir pivotal çalışmada, ALT ve/veya AST değerleri normalin üst sınırının 1,5>xULN daha yüksek olup, beraberinde alkalen fosfataz değeri normalin üst sınırının 2,5xULN daha fazla olan ve bilirubin değeri normalin üst sınırının 1>ULN daha fazla olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastalarda doz ayarlaması önerilmez ve dosetaksel kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dosetakselin kombinasyon tedavileriyle ilgili veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

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

Sinir sistemi:

Ciddi periferik nöropati gelişimi doz azaltılmasını gerektirir. (bkz. 4.2).

Kardiyak toksisite:

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

Trastuzumab ile birlikte doketaksel tedavisi için uygulanacak hastalar, temel kardiyak değerlendirmeye tabi tutulmalıdırlar.. Kardiyak bozukluk gelişebilecek hastaları belirlemek için kardiyak fonksiyon tedavi sırasında takip edilmelidir (örn. üç ayda bir). Daha detaylı bilgi için trastuzumab kısa ürün bilgilerine bakınız.

Doksorubisin, 5-florourasil ve/veya siklofosfamid içeren kombinasyon rejimlerinde dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda ventriküler taşikardi (bazen ölümcül) dahil ventriküler aritmi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Temel kardiyak değerlendirme önerilir.

Göz hastalıkları:

Dosetakselle tedavi edilen hastalarda da sistoid maküler ödem bildirilmiştir. Görme bozukluğu gelişen hastalara derhal tam göz muayenesi yapılmalıdır.

Sistoid maküler ödem tanısı konması halinde, dosetaksel tedavisine hemen son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

İkinci primer maligniteler

Dosetaksel, ikinci primer malignitelerle ilişkili olduğu bilinen antikanser tedavileriyle birlikte verildiğinde ikinci primer maligniteler bildirilmiştir. İkinci primer maligniteler (akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom ve Hodgkin dışı lenfoma dahil) dosetaksel içeren tedaviden birkaç ay veya yıl sonra ortaya çıkabilir. Hastalar ikinci primer maligniteler açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Tümör Lizis Sendromu

Dosetaksel ile ilk veya ikinci döngüden sonra tümör lizis sendromu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tümör lizis sendromu riski taşıyan hastalar (örn. böbrek yetmezliği, hiperürisemi, büyük tümör, hızlı ilerleme) yakından izlenmelidir.

Tedaviye başlamadan önce dehidratasyonun düzeltilmesi ve yüksek ürik asit seviyelerinin tedavisi önerilir.

Diğer:

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, dosetaksel tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 2 ay boyunca doğum kontrol önlemleri kullanmalıdır. Erkekler, dosetaksel tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 4 ay boyunca doğum kontrol önlemleri kullanmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Dosetakselin güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle (örn. ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telitromisin ve vorikonazol) eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

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 (KKY)

Hastalar, tedavi sırasında ve takip dönemi boyunca konjestif kalp yetmezliği semptomları açısından takip edilmelidir. Nod pozitif meme kanseri için DAC rejimi ile tedavi edilen hastalarda, tedaviyi takip eden ilk yıl içinde KKY riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

4+ nodül bulunan hastalar

4+ nodül bulunan hastalarda gözlenen yarar, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından, DAC için 4+ nodül bulunan hastalardaki pozitif yarar/risk oranı nihai analizde tam olarak belirlenmemiştir (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Yaşlı hastalar

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanımına ilişkin uyarılar

Doksorubisin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde dosetaksel kullanan >70 yaşındaki hastalara ilişkin veriler sınırlıdır.

Kastrasyona dirençli prostat kanserinde kullanım için uyarılar

Bir prostat kanseri araştırmasında her üç haftada bir dosetaksel ile tedavi edilen 333 hastadan 209'u 65 yaş veya üzerinde ve 68'inin 75 yaş üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Her üç haftada bir dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda, tırnaklarda değişiklik insidansı, 65 yaş veya üzerindeki hastalarda daha genç hastalara kıyasla $\geq$ %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.

Hormon duyarlı prostat kanserinde kullanım uyarıları

Hormon duyarlı prostat kanseri çalışmasında (STAMPEDE) her 3 haftada bir dosetaksel ile tedavi edilen 545 hastadan 296'sı 65 yaşında veya daha büyüktü ve 48'i 75 yaşında veya daha büyüktü. Dosetaksel kolunda $\geq$ 65 yaşındaki daha fazla hasta, 65 yaşından küçük hastalarla karşılaştırıldığında aşırı duyarlılık reaksiyonu, nötropeni, anemi, sıvı tutulumu, dispne ve tırnak değişiklikleri bildirdi. Bu sıklık artışlarının hiçbirisi kontrol koluyla %10'luk farka ulaşmadı. 75 yaşında veya daha büyük hastalarda, daha genç hastalarla karşılaştırıldığında, nötropeni, anemi, ishal, dispne ve üst solunum yolu enfeksiyonu daha yüksek bir sıklıkta (en az %10 daha yüksek) bildirildi.

Mide adenokarsinom kanserinde kullanımda dikkat edilecek hususlar

Mide kanseri araştırmasında sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel ile tedavi edilen 300 hastadan (çalışmanın faz III bölümünde 221 hasta ve çalışmanın faz II bölümünde 79 hasta), 74 hastanın 65 yaş veya üzerinde ve 4 hastanın 75 yaş veya üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Yaşlı hastalarda ciddi advers 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. DCF ile tedavi edilen yaşlı hastalar yakından izlenmelidir.

Bu ilaç, her bir mL'sinde 0,5 ml'ye eşdeğer 395 mg alkol (etanol) içerir. Bu ilaçtaki her 1 ml, 10 ml bira veya 4 ml şaraba eşdeğerdir.

Etil alkol, propilen glikol veya etanol (etil alkol) içeren ilaçlarla birlikte uygulandığında özellikle düşük veya gelişmemiş metabolik kapasiteye sahip küçük çocuklarda etanol birikmesine ve olumsuz etkilere neden olabilir.

70 kg ağırlığındaki bir yetişkine uygulanan bu ilacın 127,5 mg'lık tek dozu (75 mg/m²), 35,93 mg/kg etanol maruziyetine neden olur ve bu da kandaki alkol konsantrasyonunda (BAC) yaklaşık 6,11 mg/100 ml'lik bir artışa neden olabilir.

Karşılaştırma için, bir kadeh şarap veya 500 ml bira içen bir yetişkin için BAC'nin yaklaşık 50 mg/100 ml olması muhtemeldir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyon halinde, metabolizmanın azalması sonucu dosetaksel yan etkilerinin ortaya çıkması artabilir. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün (örn. ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, telitromisin ve vorikonazol) eş zamanlı kullanımı kaçınılmazsa, yakın klinik gözetim gereklidir ve güçlü CYP3A4 inhibitörü ile tedavi sırasında dosetaksel doz ayarlaması uygun olabilir (bkz. Bölüm 4.4). 7 hasta

ile yapılan bir farmakokinetik çalışmada, docetaxel'in güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazol ile eş zamanlı uygulanması, dosetaksel klirensinde %49 oranında önemli bir azalmaya yol açmıştır.

Prednizon varlığında dosetaksel farmakokinetiği metastatik prostat kanseri olan hastalarda incelenmiştir. Dosetaksel CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve prednizonun CYP3A4'ü indüklediği bilinmektedir.

Prednizonun dosetakselin farmakokinetiği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

kaçınmaları ve gebe kalmaları durumunda hekimlerini hemen bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Dosetakselin genotoksik riski nedeniyle (bkz. Bölüm 5.3), doğurganlık potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında ve docetaxel tedavisinin kesilmesinden sonraki 2 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Erkekler tedavi sırasında ve docetaxel tedavisinin kesilmesinden sonraki 4 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Dosetakselin gebe kadınlarda kullanımı hakkında bilgi yoktur. Dosetaksel tavşanlarda ve sıçanlarda hem embriyotoksik hem de fetotoksik olduğu gösterilmiştir. Diğer sitotoksik tıbbi ürünlerde olduğu gibi, dosetaksel gebe kadınlara uygulandığında fetal zarara neden olabilir. Bu nedenle, dosetaksel açıkça belirtilmediği sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Dosetaksel lipofilik bir maddedir ama DOXİTAX TEC'in anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. DOXİTAX TEC'in süt çocukları üzerinde ciddi advers reaksiyon potansiyeli bulunması nedeniyle kadınlar, dosetaksel tedavisi boyunca emzirmeyi kesmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, dosetakselin erkek doğurganlığını değiştirebileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle, dosetaksel ile tedavi edilen erkekler, tedaviden önce spermin korunması konusunda tavsiye almalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dosetakselin araç ve makine kullanımı üzerine yapılmış araştırma yoktur.

Bu tıbbi ürünün içeriğindeki alkol miktarı araç veya makine kullanma yeteneğini bozabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). Bu nedenle, hastalar alkol miktarının ve bu tıbbi ürünün araç kullanma veya makine kullanma yeteneği üzerindeki yan etkilerinin potansiyel etkisi konusunda uyarılmalı ve tedavi sırasında bu yan etkileri yaşarlarsa araç kullanmamaları veya makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Adjuvan meme kanseri

- Sırasıyla tek başına 100 mg/m² ve 75 mg/m² dosetaksel alan 1312 ve 121 hasta,
- Dosetakseli doksorubisin ile birlikte alan 258 hasta,
- Dosetakseli sisplatin ile birlikte alan 406 hasta,
- Dosetakseli trastuzumab ile birlikte alan 92 hasta,
- Dosetakseli kapesitabin ile birlikte alan 255 hasta,
- Dosetakseli prednizon veya prednizolon ile birlikte alan 332 hasta (TAX327) (tedaviyle ilgili klinik açıdan önemli yan etkiler sunulmuştur).
- Doksorubisin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde dosetaksel alan 1276 hasta (TAX 316 çalışmasında 744 hasta ve GEICAM 9085 araştırmasında 532 hasta (klinik açıdan önemli tedaviyle ilişkili istenmeyen etkiler sunulmaktadır).
- 300 gastrik adenokarsinom hastası (çalışmanın III. evre kısmında 221 hasta ve II. evre kısmında 79 hasta) sisplatin ve 5-florourasil ile birlikte docetaxel aldı (klinik olarak önemli tedaviyle ilişkili yan etkiler sunulmuştur).
- Sisplatin ve 5-florourasil ile birlikte dosetaksel alan 174 ve 251 baş ve boyun kanseri hastası (klinik olarak önemli tedaviyle ilişkili yan etkiler sunulmuştur).
- Prednizon veya prednizolon ve ADT ile birlikte dosetaksel alan 545 hasta (STAMPEDE çalışması).

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

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

Tek başına dosetakselin en yaygın olarak bildirilen istenmeyen etkileri nötropeni, (geri dönüşlü, kümülatif olmayan, taban değere dönmesi 7 gün alan ve ciddi nötropenin(<500 hücre/mm³) 7 gün sürdüğü), anemi, alopesi, bulantı, kusma, stomatit, diyare ve astenidir. Dosetaksel diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde verildiğinde istenmeyen etkilerin şiddeti artabilir.

Trastuzumab ile kombinasyon halinde hastaların %10'undan fazlasında bildirilen istenmeyen olaylar (tüm dereceler) gösterilmektedir. Trastuzumab kombinasyonu kolunda, dosetaksel monoterapisi ile karşılaştırıldığında ciddi advers olay insidansında (% 31'e karşı % 40) ve Derece 4 advers olay insidansında (%23'e karşı % 34) artış saptanmıştır.

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

ADT ve prednizon veya prednizolon kombinasyonu için (STAMPEDE çalışması), dosetaksel ile 6 tedavi döngüsü boyunca ortaya çıkan ve dosetaksel tedavi kolunda kontrol koluna kıyasla en az %2 daha fazla görülme sıklığına sahip olan advers olaylar, CTCAE derecelendirme ölçeği kullanılarak sunulmuştur.

Bildirilen istenmeyen etkiler:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

İnfüzyon yeri reaksiyonları genellikle hafiftir ve hiperpigmentasyon, enflamasyon, deride kuruluk ve kızarma, filebit ve ektravazasyon ve venin şişmesi olarak ortaya çıkmıştır.

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

- Dosetaksel 100 mg/m² tek ajan

MedDRA Organ sınıflandırılması	Sistemi	Çok yaygın istenmeyen Etkiler ≥ 1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila < 1/10	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥ 1/1000 ila < 1/100
--------------------------------------	---------	--	--	--

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar (G3/4: %5,7 , % 1,7 oranında ölümle sonuçlanan sepsis ve pnömoni dahil);	Nötropeni ile bağıntılı G4 enfeksiyon (G3/4: % 4,6)	
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Nötropeni (G4: %76,4); Anemi (G3/4: %8,9); Febril nötropeni	Trombositopeni (G4: % 0,2)	
İmmün sistem hastalıkları	Hipersensitivite (G3/4:% 5,3)		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi		
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati (G3: %4,1); Periferik motor nöropati (G3/4: %4); Tat alma duyuşunda bozukluk (ağır % 0,07)		
Kardiyovasküler hastalıklar		Aritmi (ağır G3/4: %0,7)	Kardiyak yetmezlik
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon; Hipertansiyon Hemoraji	
Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar	Dispne (ağır % 2,7).		
Gastrointestinal hastalıklar	Stomatit (G3/4:% 5,3); Diyare (G3/4: % 4); Bulantı (G3/4: % 4); Kusma (G3/4: % 3).	Konstipasyon (ağır % 0,2); Abdominal ağrı (ağır % 1); Gastrointestinal kanama (ağır %0,3).	Özofajit (ağır: % 0,4)
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları	Alopesi; Deri reaksiyonları (G3/4: % 5,9); Tırnakta değişiklikler (ağır % 2,6).		

İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Miyalji (ağır % 1,4)	Artralji	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Sıvı tutulması (ağır:% 6,5); Asteni (ağır % 11,2); Ağrı.	İnfüzyon yeri reaksiyonları; Kardiyak olmayan göğüs ağrısı (ağır % 0,4)	
Laboratuvar bulguları		G3/4 kan bilirubin artışı (<%5); G3/4 kan alkalen fosfataz artışı (<%4); G3/4 AST artışı (<%3); G3/4 ALT artışı (< %2).	

Dosetaksel 100 mg/m² tek ajan kullanımına bağlı olarak meme kanserinde görülen seçilmiş yan etkilerin açıklaması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: G3/4 trombositopeni ile bağıntılı kanama episodları.

Sinir sistemi hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda ortalama kümülatif doz 1000 mg/ m², sıvı retansiyonunun düzelmesi için geçen zaman ortalama 16.4 haftadır (0-42 hafta). Orta şiddette ve ciddi sıvı retansiyonunun başlangıcı, premedikasyon alan hastalarda premedikasyon almayan hastalara kıyasla daha geç meydana gelmektedir. (medyan kümülatif doz 818,9 mg/m² ve 489,7 mg/ m²). Ancak

tedavinin daha erken aşamalarında sıvı retansiyonu meydana gelen vakalar da bildirilmiştir.

- Dosetaksel 75 mg/m² tek ajan:

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

- Dosetaksel 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	Enfeksiyonlar (G3/4: %7,8)		
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Nötropeni (G4: %91,7); Anemi (G3/4: %9,4); Febril nötropeni; Trombositopeni (G4: %0,8)		
İmmün sistem hastalıkları		Hipersensitivite (G3/4: % 1,2)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Anoreksi	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati (G3: %0,4)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0,4)	
Kardiyovasküler hastalıklar		Kardiyak yetmezlik; Aritmi (ağır değil)	
Vasküler hastalıklar			Hipotansiyon
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı (G3/4: % 5); Stomatit (G3/4: % 7,8); Diyare (G3/4: % 6,2); Kusma (G3/4: % 5); Konstipasyon		
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi; Tırnakta değışiklikler (ağır % 0,4).		

	Deri reaksiyonları (ağır değil)		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Miyalji	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni (ağır % 8,1); Sıvı tutulması (ağır:% 1,2); Ağrı.	İnfüzyon yeri reaksiyonu	
Laboratuvar bulguları		G3/4 kan bilirubin artışı (<%2,5); G3/4 kan alkalen fosfataz artışı (<%2,5);	G3/4 AST artışı (<%1); G3/4 ALT artışı (<%1).

- Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde Dosetaksel 75 mg/m² ve sisplatin kombinasyonu için:

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila < 1/10	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥ 1/1000 ila < 1/100
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar (G3/4: %5,7)		
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Nötropeni (G4: %51,5); Anemi (G3/4: %6,9); Trombositopeni (G4: %0,5)	Febril nötropeni	
İmmün sistem hastalıkları	Hipersensitivite (G3/4:% 2,5)		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi		
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati (G3: %3,7); Periferik motor nöropati		

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

- Meme kanserinde Dosetaksel 100 mg/m² ve trastuzumab kombinasyonu için:

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen Etkiler ≥ 1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila < 1/10
---	---	--

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

Dosetaksel 100 mg/m²'nin trastuzumab ile kombinasyonunda meme kanserinde görülen seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Kardiyak hastalıklar

Dosetaksel + trastuzumab alan hastaların % 2,2'sinde kalp yetmezliği görülürken, yalnız Dosetaksel verilen hastalarda kalp yetmezliği görülmemiştir. Dosetaksel +

trastuzumab kolunda hastaların %64'ü ve tek başına dosetaksel kolunda hastaların %55'i daha önce adjuvan tedavi olarak antrasiklin almıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:

Tek başına dosetaksel alan hastalar ile karşılaştırıldığında (NCI-CTC kriteri kullanılarak derece 3/4 nötropeni % 22'ye karşı % 32) trastuzumab ve dosetakseli birlikte alan hastalarda hematolojik toksisite artmıştır. 100 mg/m²'lik dozda tek başına Dosetaksel'in, nadir kan sayımlarına bağlı olarak, hastaların % 97'sinde, % 76 derece 4 olmak üzere, nötropeni ile sonuçlandığı bilinmekte olduğundan bu durumun gerçek değerinin altında bulunabileceğini not ediniz. Herseptin ve dosetakseli birlikte alan hastalarda (tek başına dosetaksel alan hastalar için % 17'ye karşı % 23) febril nötropeni/nötropenik sepsis insidansı da artmıştır.

- Meme kanserinde Dosetaksel 75 mg/m² ve kapesitabin kombinasyonu için:

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 hastalıkları	Nötropeni (G3/4: %63); Anemi (G3/4: %10)	Trombositopeni (G3/4: %3)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: %1); İştah azalması	Dehidratasyon (G3/4: %2)
Sinir sistemi hastalıkları	Disguzi (Tat alma duyusunda bozukluk) (G3/4: < %1); Parestezi (G3/4: < %1)	Baş dönmesi; Baş ağrısı (G3/4: %1); Periferik nöropati
Göz hastalıkları	Gözyaşı salgısında artış	
Solunum, torasik ve	Boğaz ağrısı (G3/4: %2)	Dispne (%7; G3/4: %1); Öksürük

mediastinal hastalıklar		(G3/4: <%1); Epistaksis (G3/4:< %1).
Gastrointestinal hastalıklar	Stomatit (G3/4:% 18); Diyare (G3/4: % 14); Bulantı (G3/4: % 6); Kusma (G3/4: % 4); Konstipasyon (G3/4: % 1); Abdominal ağrı (G3/4: %2); Dispepsi	Üst abdominal ağrı; Ağız kuruluğu
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	El-ayak sendromu (G3/4: %24); Alopesi (G3/4: %6); Tırnak hastalıkları (G3/4: % 2).	Dermatit; Eritematöz döküntü (G3/4: <%1); Tırnakta renk bozukluğu; Onikoliz (G3/4: %1).
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Miyalji (G3/4: %2); Artralji (G3/4: %1)	Ekstremitelerde ağrı (G3/4: <%1); Sırt ağrısı (G3/4: %1).
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni (G3/4: %3); Pireksi (G3/4: %1); Bitkinlik/Zayıflık (G3/4: %5); Periferik ödem (G3/4: %1)	Letarji; Ağrı
Laboratuvar bulguları		Kilo kaybı G3/4 kan bilirubin artışı (<%9)

- Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde Dosetaksel 75 mg/m² ve prednison veya prednisolon kombinasyonu için:

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen Etkiler ≥ 1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila < 1/10
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: % 3,3)	
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Nötropeni (G3/4: %32); Anemi (G3/4: % 4,9)	Trombositopeni (G3/4: % 0,6) Febril nötropeni
İmmün sistem hastalıkları		Hipersensitivite (G3/4: % 0,6)
Metabolizma ve beslenme	Anoreksi (G3/4: % 0,6)	

hastalıkları		
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %1,2); Disguzi (Tat alma duyusunda bozukluk) (G3/4: %0)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0)
Göz hastalıkları		Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0,6)
Kardiyak hastalıklar		Kardiyak sol ventrikül fonksiyonunda azalma (G3/4: %0,3).
Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar		Epistaksis (G3/4: %0) Dispne (G3/4: %0,6); Öksürük (G3/4: %0).
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı (G3/4: % 2,4); Diyare (G3/4: % 1,2); Stomatit/Farenjit (G3/4:% 0,9); Kusma (G3/4: % 1,2);	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi; Tırnak bozukluğu (ağır değil)	Pul pul döküntü (G3/4: <%0,3)
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Artralji (G3/4: %0,3); Miyalji (G3/4: %0,3)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Bitkinlik (G3/4: %3,9); Sıvı tutulması (ağır % 0,6)	

- Yüksek riskli lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hormona duyarlı nprostat kanserinde Dosetaksel 75 mg/m² prednizon veya prednizolon ve ADT ile kombinasyon halinde (STAMPEDE çalışması):

MedDRA sistem organ sınıfları	Çok yaygın görülen yan etkiler	Yaygın görülen yan etkiler
-------------------------------	--------------------------------	----------------------------

Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Nötropeni (Gh-h: %12) Anemi Ateşli nötropeni (Gz-h: %15)	
Bağışıklık sistemi bozuklukları		Aşırı duyarlılık (G3-4: %1)
Endokrin bozuklukları		Diyabet (G3-4: 1%)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		Anoreksi
Psikiyatrik bozukluklar	Uykusuzluk (G3: %1)	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyuşal nöropati (≥G3: %2) ^a Baş ağrısı	Baş dönmesi
Göz bozuklukları		Bulanık görüş
Kalp rahatsızlıkları		Hipotansiyon (G3: 0%)
Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar	Dyspnea (G3: 1%) Coughing (G3: 0%) Upper respiratory tract infection (G3: 1%)	Farenjit (G3: 0%)
Gastrointestinal bozukluklar	İshal (G3:% 3) Stomatit (G3:% 0) Kabızlık (G3:% 0) Bulantı (G3:% 1) Dispepsi Karın ağrısı (G3:% 0) Şişkinlik	Kusma (G3: 1%)
Deri ve deri altı doku bozuklukları	Alopesi (G3:% 3)bir Tırnak değişiklikleri (G3:% 1)	Döküntü
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları	Miyalji	
Genel bozukluklar ve uygulama alanı koşulları	Uyuşukluk (G3-4:% 2) Grip benzeri semptomlar (G3:% 0) Asteni (G3:% 0) Sıvı tutma	Ateş (G3:% 1) Oral kandidiyaz Hipokalsemi (G3:% 0) Hipofosfatemi (G3-4:% 1) Hipokalemi (G3:% 0)

^a GETUG AFU15 çalışmasından

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

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila < 1/10	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥ 1/1000 ila < 1/100
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %2,4); Nötropenik enfeksiyon (G3/4: %2,6)		
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Anemi (G3/4: %3); Nötropeni (G3/4: %59,2); Trombositopeni (G3/4: %1,6); Febril nötropeni (G3/4: Geçerli değil)		
İmmün sistem hastalıkları		Hipersensitivite (G3/4: % 0,6)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 1,5)		
Sinir sistemi hastalıkları	Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: %0,6); Periferik duyuşal nöropati (G3/4: <%0,1)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0);	Senkop (G3/4: %0) Nörotoksisite (G3/4: %0) Uyku hali (G3/4: %0)
Göz hastalıkları	Konjunktivit (G3/4: <% 0,1)	Göz yaşı salgısında artış (G3/4: <%0,1);	
Kardiyovasküler hastalıklar		Aritmi (G3/4: % 0,2)	
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması (G3/4: %0,5)	Hipotansiyon (G3/4: % 0) Flebit (G3/4: %0)	Lenfödem (G3/4: %0)
Solunum, torasik ve		Öksürük (G3/4: %0)	

mediastinal hastalıklar			
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı (G3/4: % 5,0); Stomatit (G3/4: % 6,0); Kusma (G3/4: % 4,2); Diyare (G3/4: % 3,4); Konstipasyon (G3/4: %0,5)	Abdominal ağrı (G3/4: %0,4)	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi (devam eden:<%3); Deri bozuklukları (G3/4: % 0,6) Tırnak bozuklukları (G3/4:% 0,4)		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Miyalji (G3/4:% 0,7) Artralji (G3/4:% 0,2)		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Amenore (G3/4: Geçerli değil)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni (G3/4:% 10); Ateş (G3/4: Geçerli değil); Periferik ödem (G3/4:% 0,2)		
Laboratuvar bulguları		Kilo artışı (G3/4: %0); Kilo kaybı (G3/4: %0,2)	

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

Sinir sistemi hastalıkları

TAX316 çalışmasında periferik duyuşal nöropati tedavi süresince başladı ve DAC kolunda 84 hastada (%11,3) ve FAC kolunda 15 hastada (%2) takip süresince devam etti. Takip süresinin sonunda (ortalama takip süresi 8 yıl), periferik duyuşal

nöropatinin DAC kolunda 10 hastada (%1,3) ve FAC kolunda 2 hastada (%0,3) devam ettiği görüldü.

GEICAM 9805 çalışmasında tedavi süresince başlayan periferik duyuşal nöropati DAC kolunda 10 hastada (%1,9) ve FAC kolunda 4 hastada (%0,8) takip süresince devam etti. Takip süresi sonunda (ortalama takip süresi 10 yıl 5 ay), DAC kolunda 3 hastada (%0,6), FAC kolunda ise 1 hastada (%0,2) periferik duyuşal nöropatinin devam ettiği görüldü.

Kardiyak hastalıklar

TAX316 çalışmasında, DAC grubunda 26 hastada (%3,5) ve FAC grubunda 17 hastada (%2,3) koniestif kalp yetmezliğı ortaya çıkmıştır. Her iki grupta da bir hasta hariç diğerk tüm hastalarda, KKY tanısı tedavi döneminden 30 gün sonra konulmuştur. DAC grubunda 2 hasta ve FAC grubunda 4 hasta kalp yetmezliğı nedeniyle ölmüştür.

GEICAM 9805 çalışmasında, DAC kolunda 3 hasta (%0,6) ve FAC kolunda 3 hasta (%0,6) takip süresi boyunca konjestif kalp yetmezliğı geliştirdi. Takip süresinin sonunda (gerçek medyan takip süresi 10 yıl ve 5 ay), DAC kolunda hiçbir hastada CHF yoktu ve DAC kolunda 1 hasta dilate kardiyomiyopati nedeniyle öldü ve FAC kolunda 1 hastada (%0,2) CHF'nin devam ettiği görüldü.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

TAX316 çalışmasında kemoterapinin bitiminden sonra takip döneminde devam eden alopesi 744 DAC hastasının 687'sinde (%92,3) ve 736 FAC hastasının 645'inde (%87,6) bildirilmiştir. Takip döneminin sonunda (gerçek medyan takip süresi 8 yıldır), alopesinin 29 DAC hastasında (%3,9) ve 16 FAC hastasında (%2,2) devam ettiği gözlemlenmiştir. GEICAM 9805 çalışmasında tedavi döneminde başlayan ve takip döneminde devam eden alopesinin DAC kolunda 49 hastada (%9,2) ve FAC kolunda 35 hastada (%6,7) devam ettiği gözlemlenmiştir. Çalışma ilacıyla ilişkili alopesi takip döneminde DAC kolunda 42 hastada (%7,9) ve FAC kolunda 30 hastada (%5,8) başlamıştır veya kötüleşmiştir. Takip periyodunun sonunda (ortalama takip süresi 10 yıl 5 ay), DAC kolunda 3 hastada (%0,6) ve FAC kolunda 1 hastada (%0,2) alopesinin devam ettiği gözlemlendi.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

TAX316'da tedavi döneminde başlayan ve kemoterapinin bitiminden sonra takip döneminde devam eden amenore, 744 DAC hastasının 202'sinde (%27,2) ve 736

FAC hastasının 125'inde (%17,0) bildirilmiştir. Amenorenin takip döneminin sonunda (ortalama takip süresi 8 yıl) 744 DAC hastasının 121'inde (%16,3) ve 86 FAC hastasının (%11,7) devam ettiği gözlemlenmiştir. GEICAM 9805 çalışmasında tedavi döneminde başlayan ve takip döneminde devam eden amenorenin DAC kolunda 18 hastada (%3,4) ve FAC kolunda 5 hastada (%1,0) devam ettiği gözlemlenmiştir. Takip süresinin sonunda (ortalama takip süresi 10 yıl 5 ay), DAC kolunda 7 hastada (%1,3) ve FAC kolunda 4 hastada (%0,8) amenorenin devam ettiği görüldü.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

TAX316 çalışmasında tedavi süresi boyunca başlayan ve hemoterapinin bitiminden sonra takip süresinde devam eden periferik ödem 744 DAC hastasının 119'unda (%16,0) ve 736 FAC hastasının 23'ünde (%3,1) gözlemlendi. Takip süresinin sonunda (gerçek medyan takip süresi 8 yıl), periferik ödem 19 DAC hastasında (%2,6) ve 4 FAC hastasında (%0,5) devam ediyordu.

TAX316 çalışmasında, tedavi dönemi sırasında başlayan ve kemoterapinin bitiminden sonraki takip döneminde devam eden lenfödem 744 DAC hastasının 11'inde (%1,5) ve 736 FAC hastasının 1'inde (%0,1) rapor edildi. Takip döneminin sonunda (gerçek ortalama takip süresi 8 yıl), lenfödemin 6 DAC hastasında (%0,8) ve 1 FAC hastasında (%0,1) devam ettiği gözlemlendi.

TAX316 çalışmasında, tedavi döneminde başlayan ve kemoterapinin bitiminden sonra takip döneminde de devam eden asteni, 744 DAC hastasının 236'sında (%31,7) ve 736 FAC hastasının 180'inde (%24,5) bildirilmiştir. Takip döneminin sonunda (gerçek medyan takip süresi 8 yıldır), astenin 29 DAC hastasında (%3,9) ve 16 FAC hastasında (%2,2) devam ettiği gözlemlenmiştir.

GEICAM 9805 çalışmasında, tedavi döneminde başlayan periferik ödem, DAC kolunda 4 hastada (%0,8) ve FAC kolunda 2 hastada (%0,4) takip döneminde de devam etmiştir. Takip süresinin sonunda (ortalama takip süresi 10 yıl ve 5 ay), DAC kolundaki hiçbir hastada (%0) periferik ödem görülmezken, FAC kolunda 1 hastada (%0,2) devam ettiği görüldü. Tedavi süresi boyunca başlayan lenfödem, DAC kolunda 5 hastada (%0,9) ve FAC kolunda 2 hastada (%0,4) takip süresinde devam etti. Takip süresinin sonunda, lenfödemin DAC kolunda 4 hastada (%0,8) ve FAC kolunda 1 hastada (%0,2) devam ettiği görüldü.

Tedavi süresi boyunca başlayan ve takip süresinde devam eden asteni, DAC kolunda 12 hastada (%2,3) ve FAC kolunda 4 hastada (%0,8) devam ettiği

görüldü. Takip süresi sonunda DAC kolunda 2 hastada (%0,4), FAC kolunda ise 2 hastada (%0,4) astenin devam ettiği görüldü.

Akut lösemi / Miyelodisplastik sendrom

TAX316 çalışmasında 10 yıllık takipten sonra, 744 DAC hastasının 3'ünde (%0,4) ve 736 FAC hastasının 1'inde (%0,1) akut lösemi bildirildi. Bir DAC hastası (%0,1) ve 1 FAC hastası (%0,1) takip süresi boyunca AML nedeniyle öldü (ortalama takip süresi 8 yıl). Miyelodisplastik sendrom, 744 DAC hastasının 2'sinde (%0,3) ve 736 FAC hastasının 1'inde (%0,1) bildirildi. GEICAM 9805 çalışmasında 10 yıllık takipten sonra, DAC kolundaki 532 hastadan 1'inde (%0,2) akut lösemi meydana geldi. FAC kolundaki hastalarda hiçbir vaka bildirilmedi. Her iki tedavi grubunda da hiçbir hastaya miyelodisplastik sendrom tanısı konulmadı.

Nötropenik komplikasyonlar

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

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

	<u>Primer G-CSF profilaksisi</u> <u>almayanlar</u> <u>(n=111)</u> <u>n (%)</u>	<u>Primer G-CSF profilaksisi</u> <u>alanlar</u> <u>(n=421)</u> <u>n (%)</u>
<u>Nötropeni (Derece 4)</u>	<u>104 (93,7)</u>	<u>135 (32,1)</u>
<u>Febril nötropeni</u>	<u>28 (25,2)</u>	<u>23 (5,5)</u>
<u>Nötropenik enfeksiyon</u>	<u>14 (12,6)</u>	<u>21 (5,0)</u>
<u>Nötropenik enfeksiyon</u> <u>(Derece 3-4)</u>	<u>2 (1,8)</u>	<u>5 (1,2)</u>

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

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen Etkiler ≥ 1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila < 1/10
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nötropenik enfeksiyon Enfeksiyon (G3/4: % 11,7)	
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Anemi (G3/4: % 20,9); Nötropeni (G3/4: %83,2); Trombositopeni (G3/4: %8,8); Febril nötropeni	
İmmün sistem hastalıkları	Hipersensitivite (G3/4: % 1,7)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 11,7)	
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %8,7)	Baş dönmesi (G3/4: %2,3); Periferik motor nöropati (G3/4: %1,3)
Göz hastalıkları		Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0)
Kulak ve iç kulak hastalıkları		Duyuma bozuklukları (G3/4: %0)
Kardiyak hastalıklar		Aritmi (G3/4: % 1,0);
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare (G3/4: % 19,7); Bulantı (G3/4: % 16); Stomatit (G3/4: % 23,7); Kusma (G3/4: % 14,3);	Konstipasyon (G3/4: %1,0); Gastrointestinal ağrı (G3/4: %1,0) Özofajit/disfaji/odinofaji (%8,0, G3/4: %0,7)
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi (G3/4: %4,0);	Pul pul kaşıntılı kızarıklık (G3/4: %0,7); Tırnak bozuklukları (G3/4: %0,7);

		Deri soyulması (G3/4: %0)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Letarji (G3/4: %19,0); Ateş (G3/4: %2,3); Sıvı tutulması (ağır/yaşamı tehdit edici %1)	

Dosetaksel 75 mg/m²'nin sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyonunun mide adenokarsinomu kanserinde seçilmiş yan etkilerinin açıklaması

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Febril nötropeni ve nötropenik enfeksiyon, G-CSF kullanımından bağımsız olarak hastaların sırasıyla % 17,2 ve % 13,5'inde görülmüştür. G-CSF, hastaların %19,3'ünde (siklusların %10,7'si) ikincil profilaksi için kullanılmıştır. Febril nötropeni ve nötropenik enfeksiyon görülme oranları profilaktik G-CSF kullanıldığında sırasıyla % 12,1 ve % 3,4 ve profilaktik G-CSF olmaksızın % 15,6 ve % 12,9'dur (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

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

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/10$	Yaygın istenmeyen etkiler $\geq 1/100$ ila $< 1/10$	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler $\geq 1/1000$ ila $< 1/100$
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %6,3) Nötropenik enfeksiyon		
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar		Kanser ağrısı (G3/4: %0,6)	
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Nötropeni (G4: %76,3); Anemi (G3/4: %9,2); Trombositopeni (G3/4:	Febril nötropeni	

	%5,2);		
İmmün sistem hastalıkları		Hipersensitivite (ağır değil)	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 0,6)		
Sinir sistemi hastalıkları	Tat /koku alma bozukluğu; Periferik duyuşal nöropati (G3: %0,6)	Baş dönmesi	
Göz hastalıkları		Gözyaşı salgısının artışı Konjunktivit	
Kulak ve iç kulak hastalıkları		İşitme bozukluğu	
Kardiyak hastalıklar		Miyokard iskemisi (G3/4: %1,7)	Aritmi (G3/4: % 0,6)
Vasküler hastalıklar		Venöz bozukluk (G3/4: %0,6)	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı (G3/4: % 0,6); Stomatit (G3/4: % 4,0); Diyare (G3/4: % 2,9); Kusma (G3/4: % 0,6);	Konstipasyon; Özofajit/disfaji,odinofaji (G3/4: %0,6); Abdominal ağrı; Dispepsi; Gastrointestinal kanama (G3/4: %0,6)	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi (G3/4: %10,9);	Kaşıntılı kızarıklık; Deri kuruluğu; Deride soyulma (G3/4:% 0,6)	
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Miyalji (G3/4:% 0,6)	
Genel bozukluklar ve	Letarji (G3/4:% 3,4);		

uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Pireksi (G3/4: %0,6); Sıvı tutulması; Ödem:		
Laboratuvar bulguları		Kilo artışı	

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

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/10	Yaygın istenmeyen etkiler ≥ 1/100 ila < 1/10	Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥ 1/1000 ila < 1/100
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %3,6)	Nötropenik enfeksiyon	
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar		Kanser ağrısı (G3/4: %1,2)	
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	Nötropeni (G4: %83,5); Anemi (G3/4: %12,4); Trombositopeni (G3/4: %4,0); Febril nötropeni		
İmmün sistem hastalıkları			Hipersensitivite
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi (G3/4: % 12,0)		
Sinir sistemi hastalıkları	Tat /koku alma bozukluğu (G3/4: %0,4); Periferik duyuşal nöropati (G3/4: %1,2)	Baş dönmesi (G3/4: %2,0) Periferik motor nöropati (G3/4: %0,4)	
Göz hastalıkları		Gözyaşı salgısının artışı	Konjunktivit
Kulak ve iç kulak hastalıkları	İşitme bozukluğu (G3/4: %1,2)		

Kardiyak hastalıklar		Aritmi (G3/4: % 2,0)	Miyokard iskemisi
Vasküler hastalıklar			Venöz bozukluk
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı (G3/4: % 13,9); Stomatit (G3/4: % 20,7); Kusma (G3/4: % 8,4); Diyare (G3/4: % 6,8); Özofajit/disfaji,odinofaji (G3/4: %12,0); Konstipasyon (G3/4: %0,4)	Dispepsi (G3/4: % 0,8); Gastrointestinal ağrı (G3/4: %1,2) Gastrointestinal kanama (G3/4: %0,4)	
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi (G3/4: %4,0); Kaşıntılı deri döküntüsü	Deri kuruluğu; Pul pul dökülme	
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Miyalji (G3/4:% 0,4)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Letarji (G3/4:% 4,0); Pireksi (G3/4: %3,6); Sıvı tutulması (G3/4: %1,2); Ödem (G3/4: %1,2)		
Laboratuvar bulguları	Kilo azalması		Kilo artışı

Pazarlama-sonrası deneyim

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

İkinci primer maligniteler (sıklığı bilinmiyor), Hodgkin dışı lenfoma dahil olmak üzere, docetaxel'in ikinci primer malignitelerle ilişkili olduğu bilinen diğer antikanser tedavileriyle birlikte kullanıldığında birlikte bildirildiği bildirilmiştir. Akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom, DAC rejimi ile meme kanserinde pivotal klinik çalışmalarda bildirilmiştir (sıklığı nadirdir).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bazen ölümcül olan anaflaktik şok vakaları rapor edilmiştir. Daha önce paklitaksele karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşayan hastalarda docetaxel ile aşırı duyarlılık reaksiyonları (sıklığı bilinmemektedir) bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

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

Göz hastalıkları

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

Dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda kistoid makula ödemi (KMO) vakaları bildirilmiştir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

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

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek olarak miyokard infarktüsü vakaları bildirilmiştir.

Doksorubisin, 5-florourasil ve/veya siklofosfamid içeren kombinasyon rejimlerinde dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda, bazen ölümcül olabilen ventriküler taşikardi (sıklığı bilinmemektedir) dahil ventriküler aritmiler bildirilmiştir.

Vasküler hastalıklar

Seyrek olarak venöz tromboembolik olaylar bildirilmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Akut solunum güçlüğü sendromu ve interstisyel pnömoni/pnömonit, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibrosis ve solunum yetmezliği **seyrek** olarak bildirilmiştir ve ölümle sonuçlanabilir. Birlikte radyoterapi alan hastalarda **seyrek** olarak radyasyon pnömonisi vakaları bildirilmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar

Kolit, iskemik kolit ve nötropenik enterokolit dahil olmak üzere nadir enterokolit vakaları, potansiyel ölümcül sonuçlarla bildirilmiştir (**sıklığı bilinmemektedir**). Enterokolit ve gastrointestinal perforasyon dahil olmak üzere gastrointestinal olayların bir sonucu olarak nadir dehidratasyon vakaları bildirilmiştir. İleus ve intestinal obstrüksiyon vakaları **nadir** olarak bildirilmiştir.

Hepato-biliyer hastalıklar

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

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Dosetaksel ile birlikte kutanöz lupus eritematozus, eritema multiforme gibi büllöz döküntüler ve Stevens-Johnson Sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) ve Akut Genelleştirilmiş Ekzantematöz Püstüloz (AGEP) gibi ciddi kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Dosetaksel ile genellikle periferik lenfödemden önce gelen skleroderma benzeri değişiklikler bildirilmiştir. Kalıcı alopesi vakaları (**sıklığı bilinmemektedir**) bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Böbrek bozukluğu ve böbrek yetersizliği bildirilmiştir; bu olguların %20'sinde eşzamanlı nefrotoksik ilaç uygulaması ve gastrointestinal bozukluklar gibi akut böbrek yetersizliği risk faktörleri bulunmamaktadır.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Radyasyon hatırlama fenomenleri **nadiren** bildirilmiştir.

Enjeksiyon yeri hatırlama reaksiyonu (dosetakselin farklı bir yere uygulanmasının ardından daha önce ekstrevasyon yapılan bir yerde cilt reaksiyonunun tekrarlaması) daha önce ekstrevasyon yapılan yerde gözlemlenmiştir (**sıklığı bilinmemektedir**).

Sıvı tutulumuna akut oligüri veya hipotansiyon atakları eşlik etmemiştir. Dehidratasyon ve pulmoner ödem nadiren bildirilmiştir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Elektrolit dengesizliği vakaları bildirilmiştir. Hiponatremi vakaları bildirilmiştir, çoğunlukla dehidratasyon, kusma ve zatürre ile ilişkilidir. Hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi, genellikle gastrointestinal bozukluklarla ve özellikle ishal ile birlikte gözlenmiştir. Potansiyel olarak ölümcül olan tümör lizis sendromu bildirilmiştir (**sıklığı bilinmemektedir**).

Kas-iskelet sistemi bozukluğu

Docetaxel ile miyozit bildirilmiştir (**sıklığı bilinmemektedir**).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz vakaları çok az sayıda bildirilmiştir. DOXİTAX TEC 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, mümkün olduğu kadar çabuk şekilde terapötik dozda G-CSF tedavisi uygulanmalıdır. Diğer semptomatik tedbirler, gerektiği şekilde uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC Kodu: L01CD02

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ilaçlar

Etki mekanizması

Dosetaksel, tubulinin stabil mikrotübüllere birleşmesini teşvik ederek etki eden ve serbest tubulinin belirgin şekilde azalmasına yol açan parçalanmalarını engelleyen bir antineoplastik ajandır. Dosetakselin mikrotübüllere bağlanması protofilament sayısını değiştirmez. Dosetakselin *in vitro* olarak hücrelerdeki mikrotübüler ağı bozduğu ve bunun hayati mitotik ve interfaz hücresel işlevler için gerekli olduğu gösterilmiştir.

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

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

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

Klinik Çalışmalar

Meme kanseri

Adjuvan meme kanseri

- Dosetaksel ile doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonu

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

Çok merkezli, açık etiketli, randomize olan bu çalışmadan elde edilen veriler, Dosetaksel 'in opere edilebilir lenf düğümü-pozitif meme kanseri ve KPS $\geq$ %80 olan, 18 ve 70 yaş arasındaki hastaların adjuvan tedavisi için kullanılmasını desteklemektedir. Pozitif lenf nodu sayısına göre (1-3, 4+) tabakalandırmadan sonra, 1491 hasta, doksorubisin 50 mg/m² ve siklofosfamid 500 mg/m²'den 1 saat sonra uygulanan docetaxel 75 mg/m² (DAC kolu) veya doksorubisin 50 mg/m² ve ardından florourasil 500 mg/m² ve siklofosfamid 500 mg/m² (FAC kolu) almak üzere randomize edildi. Her iki rejim de 6 döngü boyunca her 3 haftada bir uygulandı. Dosetaksel 1 saatlik infüzyon olarak uygulandı, diğer tüm tıbbi ürünler birinci günde intravenöz bolus olarak verildi. Komplike nötropeni (ateşli nötropeni, uzun süreli nötropeni veya enfeksiyon) yaşayan hastalara sekonder profilaksi olarak G-CSF uygulandı. DAC kolundaki hastalara her döngünün 5. gününden başlayarak 10 gün boyunca günde iki kez oral yoldan 500 mg siprofloksasin veya eşdeğeri ile antibiyotik profilaksisi uygulandı. Her iki kolda da, son kemoterapi döngüsünden sonra, pozitif östrojen ve/veya progesteron reseptörleri olan hastalara 5 yıla kadar günde 20 mg tamoksifen verildi. Adjuvan radyasyon tedavisi, katılımcı kurumlarda yürürlükte olan yönergelere göre reçete edildi ve DAC alan hastaların %69'una ve FAC alan hastaların %72'sine verildi. İki ara analiz ve bir son analiz yapıldı. İlk ara analiz, çalışma kaydının yarısının yapıldığı tarihten 3 yıl sonra planlandı. İkinci ara analiz, toplamda 400 DFS olayı kaydedildikten sonra yapıldı ve bu da 55 aylık bir medyan takip süresine yol açtı. Son analiz, tüm hastalar 10 yıllık takip ziyaretlerine ulaştığında yapıldı (DFS olayı yaşamadıkları veya daha önce takipten çıkmadıkları sürece). Hastalıksız sağ kalım (DFS) birincil etkinlik son noktasıydı ve Genel sağ kalım (OS) ikincil etkinlik son noktasıydı.

Gerçek medyan takibi 96 ay olan son bir analiz yapıldı. FAC koluna kıyasla DAC kolu için önemli ölçüde daha uzun hastalıksız sağ kalım gösterildi. 10 yılda relapların insidansı, FAC alanlara kıyasla DAC alan hastalarda azaldı (sırasıyla %39'a karşı %45), yani %6 oranında mutlak risk azalması ($p = 0,0043$). 10 yılda Genel sağ kalım da FAC'ye kıyasla DAC ile önemli ölçüde arttı (sırasıyla %76'ya karşı %69), yani ölüm riskinde %7 oranında mutlak azalma ($p = 0,002$). 4+ nodülü olan hastalarda gözlemlenen fayda DFS ve OS'de istatistiksel olarak anlamlı

olmadığından, 4+ nodülü olan hastalarda DAC için pozitif fayda/risk oranı son analizde tam olarak gösterilmedi.

Genel olarak, çalışma sonuçları DAC ile FAC'a kıyasla olumlu bir risk yarar oranı elde edildiğini ortaya koymaktadır.

Prospektif olarak tanımlanmış majör prognostik faktörlere göre DAC ile tedavi edilen hasta alt grupları analiz edildi:

Hasta alt kümesi	Hasta sayısı	Hastalıksız sağ kalım			Genel sağ kalım		
		Tehlike oranı*	%95 CI	p =	Tehlike oranı*	%95 CI	p =
Pozitif nod sayısı							
Tümü	745	0,80	0,68-0,93	0,0043	0,74	0,61-0,90	0,0020
1-3	467	0,72	0,58-0,91	0,0047	0,62	0,46-0,82	0,0008
4+	278	0,87	0,70-1,09	0,2290	0,87	0,67-1,12	0,2746

* 1'den düşük bir tehlike oranı, DAC'nin FAC'ye kıyasla daha uzun bir hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalımla ilişkili olduğunu gösterir

Kemoterapi almaya uygun, opere edilebilir nod-negatif meme kanseri olan hastalar

(GEICAM 9805)

Çok merkezli, açık etiketli randomize bir denemeden elde edilen veriler, kemoterapi almaya uygun, ameliyat edilebilir lenf nodu negatif meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisi için dosetaksel kullanımını desteklemektedir. 1060 hasta, 1998 St. Gallen kriterlerine göre yüksek nüks riski olan ameliyat edilebilir lenf nodu negatif meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisi olarak, doksorubisin 50 mg/m² ve siklofosfamid 500 mg/m²'den 1 saat sonra uygulanan dosetaksel 75 mg/m² (DAC kolunda 539 hasta) veya doksorubisin 50 mg/m² ardından florourasil 500 mg/m² ve siklofosfamid 500 mg/m² (FAC kolunda 521 hasta) almak üzere randomize edildi (tümör boyutu >2 cm ve/veya negatif ER ve PR ve/veya yüksek histolojik/nükleer derece (derece 2 ila 3) ve/veya yaş <35). Her iki rejim de 6 siklus boyunca her 3 haftada bir uygulandı. Dosetaksel 1 saatlik infüzyon olarak uygulandı, diğer tüm tıbbi ürünler her üç haftada bir 1. günde intravenöz olarak verildi. 230 hasta randomize edildikten sonra DAC kolunda birincil profilaktik G-CSF zorunlu hale getirildi. Birincil G-CSF profilaksisi alan hastalarda 4. derece

nötropeni, ateşli nötropeni ve nötropenik enfeksiyon insidansı azaldı (bkz. bölüm 4.8). Her iki kolda da, son kemoterapi döngüsünden sonra, ER+ ve/veya PgR+ tümörlü hastalara 5 yıla kadar günde bir kez 20 mg tamoksifen verildi. Adjuvan radyasyon tedavisi, katılımcı kurumlarda yürürlükte olan yönergelerle göre uygulandı ve DAC alan hastaların %57,3'üne ve FAC alan hastaların %51,2'sine verildi. Bir birincil analiz ve bir güncellenmiş analiz yapıldı. Birincil analiz, tüm hastaların 5 yıldan uzun bir takip süresi olduğunda yapıldı (ortalama takip süresi 77 ay). Güncellenen analiz, tüm hastalar 10 yıllık (ortalama takip süresi 10 yıl ve 5 ay) takip ziyaretlerine ulaştığında gerçekleştirildi (DFS olayı yaşamadıkları veya daha önce takipten çıkmadıkları sürece). Hastalıksız sağkalım (DFS) birincil etkinlik son noktasıydı ve Genel sağkalım (OS) ikincil etkinlik son noktasıydı.

77 aylık ortalama takip süresinde, DAC kolunda FAC koluna kıyasla önemli ölçüde daha uzun hastalıksız sağkalım gösterildi. DAC ile tedavi edilen hastalarda, FAC ile tedavi edilenlere kıyasla nüks riski %32 oranında azaldı (tehlike oranı = 0,68, %95 CI (0,49-0,93), $p = 0,01$). 10 yıl 5 aylık ortalama takip süresinde, DAC ile tedavi edilen hastalarda, FAC ile tedavi edilenlere kıyasla nüks riskinde %16,5 oranında azalma görüldü (tehlike oranı = 0,84, %95 CI (0,65-1,08), $p=0,1646$). DFS verileri istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak yine de DAC lehine pozitif bir eğilimle ilişkiliydi. 77 aylık ortalama takip süresinde, genel sağ kalım (OS) DAC kolunda daha uzundu ve DAC ile tedavi edilen hastalarda FAC ile karşılaştırıldığında ölüm riski %24 azaldı (tehlike oranı = 0,76, %95 GA (0,46-1,26, $p = 0,29$). Ancak, OS dağılımı 2 grup arasında önemli ölçüde farklı değildi.

10 yıl ve 5 aylık ortalama takip süresinde, DAC ile tedavi edilen hastalarda FAC ile tedavi edilen hastalara kıyasla ölüm riski %9 azaldı (tehlike oranı = 0,91, %95 GA (0,63-1,32)). Sağ kalım oranı 8 yıllık takip zaman noktasında DAC kolunda %93,7 ve FAC kolunda %91,4 ve DAC kolunda %91,3 ve FAC kolunda %89 idi. 10 yıllık takip zaman noktası. DAC için FAC'ye kıyasla pozitif fayda risk oranı değişmeden kaldı. DAC ile tedavi edilen hasta alt grupları, prospektif olarak tanımlanmış majör prognostik faktörlere göre birincil analizde analiz edildi (77 aylık medyan takip süresinde) (aşağıdaki tabloya bakın):

Alt Küme Analizleri-Nod Negatif Meme Kanseri Olan Hastalarda Adjuvan Tedavi Çalışması (Tedavi Amaçlı Analiz)

Hasta alt kümesi	DAC grubundaki hasta sayısı	Sağkalım	
		Tehlike oranı*	%95 CI
Tümü	539	0,68	0,49-0,93
Yaş kategorisi 1			
<50 yıl	260	0,67	0,43-1,05
≥50 yıl	279	0,67	0,43-1,05
Yaş kategorisi 2			
<35 yıl	42	0,31	0,11-0,89
≥35 yıl	497	0,73	0,52-1,01
Hormonal reseptör durumu			
Negatif	195	0,7	0,45-1,1
Pozitif	344	0,62	0,4-0,97
Tümör boyutu			
≤2 cm	285	0,69	0,43-1,1
>2 cm	254	0,68	0,45-1,04
Histological grade			
Derece 1	64	0,79	0,24-2,6
(değerlendirilmeyen derece dahil)	216	0,77	0,46-1,3
Derece 2	259	0,59	0,39-0,9
Derece 3			
Menopoz durumu			
Menopoz	285	0,64	0,40-1
Öncesi	254	0,72	0,47-
Menopoz			1,12
Sonrası			

*1'den düşük bir risk oranı (DAC/FAC), DAC'nin FAC'ye kıyasla daha uzun bir hastalıksız sağ kalımla ilişkili olduğunu gösterir.

2009 St. Gallen kemoterapi kriterlerini karşılayan hastalar için hastalıksız sağ kalım için keşifsel alt grup analizleri yapıldı ve aşağıda sunuldu:

	DAC	FAC	Tehlike oranı (DAC/FAC)	
--	-----	-----	-------------------------	--

Alt küme	(n=539)	(n=521)	(%95 CI)	p-değeri
^a Kemoterapi için göreceli endikasyonun karşılanması				
Hayır	18/214 (8,4%)	26/227 (11,5%)	0,796 (0,434 - 1,459)	0,4593
Evet	48/325 (14,8%)	69/294 (23,5%)	0,606 (0,42 - 0,877)	0,0072

DAC = docetaxel, doksorubisin ve siklofosfamid FAC = 5-florourasil, doksorubisin ve siklofosfamid CI = güven aralığı

ER = estrogen reseptörü

PR = progesteron reseptörü

^a ER/PR-negatif veya Derece 3 veya tümör boyutu >5 cm

Tahmini tehlike oranı, tedavi grubunu faktör olarak kullanan Cox orantılı tehlike modeli kullanılarak hesaplandı.

- 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:0,54) etkilemeksizin, dosetaksel yanıt oranını (%52'ye karşı %37, p: 0,01) arttırmış ve yanıt süresini kısaltmıştır (12 haftaya karşı 23 hafta, p:0,007). Üç dosetaksel hastası (%2) sıvı tutulumu nedeniyle tedaviyi bırakırken, 15 doksorubisin hastası (%9) kardiyak toksisite (üç ölümcül konjestif kalp yetmezliği vakası) nedeniyle tedaviyi bıraktı.

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 artırmış (%33'e karşı % 12 $p < 0,0001$), progresyona kadar geçen süreyi uzatmış (19 haftaya karşı 11 hafta, $p = 0,0004$) ve genel sağkalımı uzatmıştır (11 aya 9 ay, $p:0,01$).

Bu iki faz III çalışmada, dosetakselin güvenlik profili faz II çalışmalarında gözlemlenen güvenlik profiliyle tutarlıydı (bkz. Bölüm 4.8).

İleri meme kanserinin tedavisinde, önceki tedavisi antrasiklin içermesi gereken hastalarda dosetaksel monoterapisi ve paklitakseli karşılaştırmak için açık etiketli, çok merkezli, randomize bir faz III çalışması yürütülmüştür. Toplam 449 hasta, 1 saatlik infüzyon olarak 100 mg/m² dosetaksel monoterapisi veya 3 saatlik infüzyon olarak 175 mg/m² paklitaksel almak üzere randomize edilmiştir. Her iki rejim de her 3 haftada bir uygulanmıştır.

Birincil son noktayı etkilemeden, genel yanıt oranı (%32'ye karşı %25, $p = 0,10$), dosetaksel progresyona kadar geçen medyan süreyi (24,6 haftaya karşı 15,6 hafta; $p < 0,01$) ve medyan sağkalımı (15,3 aya karşı 12,7 ay; $p = 0,03$) uzatmıştır. Paklitaksele (%23,0) kıyasla dosetaksel monoterapisinde (%55,4) daha fazla derece 3/4 yan etki gözlemlendi.

- Dosetaksel ile doksorubisin kombinasyonu

Bir büyük faz III çalışmada, daha önce tedavi almamış, metastazlı 429 hastada, dosetaksel ile (75 mg/m²) kombinasyon halinde (AD kolu) doksorubisin (50 mg/m²) ile siklofosfamid (600 mg/m²) (AC kolu) kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Her iki rejim de 3 haftada bir uygulanmıştır.

- Progresyona kadar geçen süre AD kolunda AC koluna göre belirgin olarak uzundu. Medyan progresyon süresi, AD kolunda AC koluna göre (31,9 hafta, CI %95: 27,4-36,0) önemli ölçüde uzundu (37,3 hafta CI % 95: 33,4-42,1). $p = 0,0138$.
- Genel yanıt oranı AD kolunda (% 59,3; CI %95: 52,8-65,9) AC koluna göre (%46,5, CI %95:39,8-53,2) önemli ölçüde yüksekti. $p = 0,009$.

Bu çalışmada, AD kolunda şiddetli nötropeni (%90'a karşı %68,6), ateşli nötropeni (%33,3'e karşı %10), enfeksiyon (%8'e karşı %2,4), ishal (%7,5'e karşı %1,4), asteni (%8,5'e karşı %2,4) ve ağrı (%2,8'e karşı %0) insidansı AC koluna göre daha yüksekti. Öte yandan, AC kolunda şiddetli anemi (%15,8'e karşı %8,5) insidansı AD koluna göre daha yüksekti ve buna ek olarak şiddetli kardiyak toksisite insidansı daha yüksekti: konjestif kalp yetmezliği (%3,8'e karşı %2,8), mutlak LVEF azalması $\geq$ %20 (%13,1'e karşı %6,1), mutlak LVEF azalması $\geq$ %30 (%6,2'ye karşı %1,1). AD kolunda 1 hastada (konjestif kalp yetmezliği) ve AC kolunda 4 hastada (1 septik şok ve 3 konjestif kalp yetmezliği nedeniyle) toksik ölümler meydana geldi. Her iki kolda da EORTC anketiyle ölçülen yaşam kalitesi tedavi ve takip sırasında karşılaştırılabilir ve stabildi.

- 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. Bu önemli çalışmada HER2 pozitifliğini belirlemek için kullanılan ana test yöntemi immünohistokimya (IHC) idi. Hastaların azınlığı floresan in-situ hibridizasyon (FISH) kullanılarak test edildi. Bu çalışmada hastaların %87'sinin hastalığı IHC 3+ idi ve katılan hastaların %95'inin hastalığı IHC 3+ ve/veya FISH pozitif idi. Etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Parametre	Dosetaksel artı trastuzumab ¹ n = 92	Dosetaksel ¹ n = 94
Cevap oranı (% 95CI)	%61 (50-71)	%34 (25-45)
Yanıtın ortalama süresi (aylar) (% 95CI)	11,4 (9,2-15,0)	5,1 (4,4-6,2)
Ortalama TTP (ay)	10,6	5,7

(% 95CI)	(7,6-12,9)	(5,0-6,5)
Median survival (months)	30,5 ²	22,1 ²
(% 95CI)	(26,8-ne)	(17,6-28,9)

TTP = ilerlemeye kadar geçen süre; "ne" tahmin edilemediğini veya henüz ulaşamadığını gösterir.

¹Tam analiz seti (tedavi amaçlı)

² Tahmini 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 (her 3 haftada bir 1 saatlik intravenöz infüzyon olarak 75 mg/m²) ve kapesitabin (2 hafta boyunca günde iki kez 1250 mg/m², ardından 1 haftalık dinlenme süresi) tedavisine randomize edildi. 256 hasta sadece docetaksel tedavisine (her 3 haftada bir 1 saatlik intravenöz infüzyon olarak 100 mg/m²) randomize edildi. Sağkalım, docetaksel + kapesitabin kombinasyon kolunda daha üstündü (p = 0,0126). Ortalama sağkalım 442 gün (dosetaksel + kapesitabin) - 352 gün (sadece dosetaksel) idi. Tamamen randomize edilen popülasyondaki genel objektif yanıt oranları (araştırmacı değerlendirmesi) %41,6 (dosetaksel + kapesitabin) - %29,7 (sadece dosetaksel) idi; p = 0,0058. Progresif hastalığa kadar geçen süre dosetaksel + kapesitabin kombinasyon kolunda daha üstündü (p < 0,0001). Progresyona kadar geçen medyan süre 186 gündü (dosetaksel + kapesitabin) ve 128 gündü (sadece dosetaksel).

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 haftaya karşı 7 hafta) ve genel sağkalım 75 mg/m² dosetaksel alan hastalarda en iyi destekleyici bakıma (BSC) kıyasla önemli ölçüde uzundu. 1 yıllık sağ kalım oranı da dosetakselde (%40) BSC'ye (%16) kıyasla önemli ölçüde daha

uzundu. BSC'li hastalara kıyasla 75 mg/m²'de dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda morfin analjezik (p < 0,01), morfin olmayan analjezikler (p < 0,01), diğer hastalıkla ilişkili ilaçlar (p = 0,06) ve radyoterapi (p < 0,01) daha az kullanıldı.

Değerlendirilebilir hastalarda genel yanıt oranı %6,8 idi ve yanıtın medyan süresi 26,1 haftaydı.

- 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 (Dcis) veya her 3 haftada bir Dosetaksel (D) 75 mg/m² ve karboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml.dakika) veya 1, 8, 15, 22. günlerde 6-10 dakika süreyle uygulanan vinorelbin (V) 25 mg/m² ve ardından her 4 haftada bir tekrarlanan siklusların 1. günü uygulanan sisplatin 100 mg/m² (Vcis) almak üzere 3 kola randomize edilmiştir.

Çalışmanın iki kolu için sağ kalım verileri, ilerlemeye kadar geçen medyan süre ve yanıt oranları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

	DCis n = 408	VCis n = 404	İstatistiksel analiz
Tüm sağkalım (Birincil son nokta): Ortalama sağ kalım (ay)	11,3 46	10,1 41	Tehlike oranı: 1,122 [%97,2 CI: 0,937; 1,342]* Tedavi farkı: %5,4 [%95 CI: -1,1; 12,0]
1-year Survival (%) 2-year Survival (%)	21	14	Tedavi farkı: %6,2 [% 95CI: 0,2; 12,3]
İlerlemeye kadar geçen ortalama süre (hafta):	22,0	23,0	Tehlike oranı: 1,032 [%95 CI: 0,876; 1,216]
Genel yanıt oranı (%):	31,6	24,5	Tedavi farkı: %7,1 [%95 CI: 0,7; 13,5]

*: Değerlendirilebilir hasta popülasyonuna dayalı olarak çoklu karşılaştırmalar için düzeltildi ve tabakalaşma faktörleri (hastalığın evresi ve tedavi bölgesi) için ayarlandı.

İkincil son noktalar arasında ağrı değişikliği, EuroQoL-5D, Akciğer Kanseri Semptom Ölçeği ile yaşam kalitesinin genel değerlendirmesi ve Karnofsky performans durumundaki değişiklikler yer aldı. Bu son noktalardaki sonuçlar birincil son nokta sonuçlarını destekledi.

Dosetaksel/karboplatin kombinasyonu için, referans tedavi kombinasyonu VCis ile karşılaştırıldığında ne eşdeğer ne de daha düşük olmayan etkinlik kanıtlanamadı.

Prostat kanseri

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalarda docetaxel'in prednizon veya prednizolon ile kombinasyonunun güvenliği ve etkinliği randomize çok merkezli bir faz III çalışmasında (TAX 327) değerlendirildi. KPS ≥ 60 olan toplam 1006 hasta aşağıdaki tedavi gruplarına randomize edildi:

- 10 döngü boyunca her 3 haftada bir 75 mg/m^2 dosetaksel.
- 5 döngü boyunca 6 haftalık bir döngüde ilk 5 hafta boyunca haftada bir uygulanan 30 mg/m^2 dosetaksel.
- 10 döngü boyunca her 3 haftada bir 12 mg/m^2 mitoksantron.

Her 3 rejim de günde iki kez sürekli olarak prednizon veya prednizolon 5 mg ile kombinasyon halinde uygulandı.

Her üç haftada bir docetaxel alan hastalar, mitoksantron ile tedavi edilenlere kıyasla önemli ölçüde daha uzun genel sağ kalım gösterdi. Dosetaksel haftalık kolunda görülen sağ kalım artışı, mitoksantron kontrol koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dosetaksel kolları ile kontrol kolu arasındaki etkinlik son noktaları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Sonlanım noktası	Docetaxel her 3 haftada bir	Her hafta Docetaxel	Mitoksantron her 3 haftada bir
Hasta sayısı	335	334	337
Ortalama sağkalım (aylar)	18,9	17,4	16,5
%95 CI	(17,0-21,2)	(15,7-19,0)	(14,4-18,6)
Teklike oranı	0,761	0,912	--
%95 CI	(0,619-0,936)	(0,747-1,113)	--
p-değeri ^{†*}	0,0094	0,3624	--
Number of patients	291	282	300
PSA** yanıt oranı (%)	45,4	47,9	31,7
%95 CI	(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 CI	(27,1-42,7)	(24,0-39,1)	(15,5-28,9)
p-değeri*	0,0107	0,0798	--
Number of patients	141	134	137
Tömör yanıt oranı (%)	12,1	8,2	6,6
%95 CI	(7,2-18,6)	(4,2-14,2)	(3,0-12,1)
p-değeri*	0,1112	0,5853	--

[†]Katmanlı log-rank testi

* İstatistiksel anlamlılık için eşik = 0.0175

**PSA: Prostat Spesifik Antijen

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

Global Yaşam Kalitesi açısından tedavi grupları arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi.

Metastatik hormona duyarlı prostat kanseri

STAMPEDE çalışması

Yüksek riskli lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hormona duyarlı prostat kanseri olan hastalarda standart bakımla (ADT) eş zamanlı olarak uygulanan

docetaxel'in güvenliği ve etkinliği kusursuz bir faz II/III tasarımına sahip randomize, çok merkezli, çok kollu, çok aşamalı (MAMS) bir çalışmada değerlendirildi (STAMPEDE – MRC PR08). Toplam 1776 erkek hasta ilgi duyulan tedavi kollarına ayrıldı:

- Standart bakım + docetaxel 75 mg/m², 6 döngü boyunca her 3 haftada bir uygulandı
- Sadece standart bakım

Dosetaksel rejimi prednizon veya prednizolon 5 mg ile birlikte günde iki kez sürekli olarak uygulandı. 1776 randomize hastadan 1086'sı (%61) metastatik hastalığa sahipti, 362'si standart bakımla birlikte docetaxel'e randomize edildi, 724'ü yalnızca standart bakım aldı.

Bu metastatik prostat kanseri hastalarında, medyan genel sağ kalım, dosetaksel tedavi gruplarında yalnızca standart bakım grubuna göre önemli ölçüde daha uzundu ve dosetakselin standart bakıma eklenmesiyle medyan genel sağ kalım 19 ay daha uzundu (HR = 0,76, %95 CI = 0,62-0,92, p=0,005).

Dosetaksel kolu ile kontrol kolu için metastatik prostat kanseri hastalarındaki etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Metastatik hormona duyarlı prostat kanseri olan hastaların tedavisinde docetaxel'in prednizon veya prednizolon ile kombinasyonunun etkinliği ve bakım standardı (STAMPEDE)

Sonlanım noktası	Dosetaksel + standart tedavi	Sadece standart tedavi
Metastatik prostat kanseri hastalarının sayısı	362	724
Ortalama genel sağ kalım (ay)	62	43
%95 CI	51-73	40-48
Ayarlanmış risk oranı	0,76	
%95 CI	(0,62-0,92)	
p-değeri ^a	0,005	
Hatasız sağkalım ^b		

Ortalama (ay)	20,4	12
95% CI	16,8-25,2	9,6-12
Ayarlanmış risk oranı	0,66	
%95 CI	(0,57-0,76)	
p- değeri ^a	< 0,001	

^a Olasılık oranı testinden hesaplanan ve tüm tabakalama faktörleri (merkez ve planlı hormon tedavisi hariç) için ayarlanan ve deneme süresine göre tabakalandırılan bir p değeri

^b Başarısızlık içermeyen sağkalım: randomizasyondan en az birinin ilk kanıtına kadar geçen süre: biyokimyasal başarısızlık (PSA'da 24 hafta içindeki en düşük seviyenin %50 üzerinde ve 4 ng/mL'nin üzerinde bir artış olarak tanımlanır ve tekrar test veya tedavi ile doğrulanır); lokal olarak, lenf düğümlerinde veya uzak metastazlarda ilerleme; iskeletle ilgili olay; veya prostat kanserinden ölüm.

CHAARTED çalışması

Metastatik hormona duyarlı prostat kanseri olan hastalarda androjen yoksunluğu tedavisinin (ADT) başlangıcında uygulanan docetaxel'in güvenliği ve etkinliği rastgele bir Faz III çalışmasında (CHAARTED) değerlendirildi. Toplam 790 erkek hasta 2 tedavi grubuna ayrıldı.

- ADT + docetaxel 75 mg/m² ADT'nin başlangıcında, her 3 haftada bir 6 döngü boyunca uygulandı
- Sadece ADT

Ortalama genel sağ kalım, docetaxel tedavi grubunda ADT'ye eklendiğinde 13,6 ay daha uzundu (tehlike oranı (HR) = 0,61, %95 güven aralığı (CI) = 0,47-0,80, p=0,0003).

Dosetaksel kolu ile kontrol kolu arasındaki etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Metastatik hormona duyarlı prostat kanseri olan hastaların tedavisinde docetaxel ve ADT'nin etkinliği (CHAARTED)

Sonlanım noktası	Dosetaksel +ADT	Sadece ADT
Hasta sayısı	397	393
Ortanca genel sağ kalım (ay)		
Tüm hastalar	57,6	44,0
%95 CI	49,1-72,8	34,4-49,1
Ayarlanmış risk oranı	0,61	--
%95 CI	(0,47-0,80)	--
p-değeri ^a	0,0003	--
İlerlemesiz sağkalım		
Ortalama (ay)	19,8	11,6
%95 CI	16,7-22,8	10,8-14,3
Ayarlanmış risk oranı	0,60	--
%95 CI	0,51-0,72	--
p-değeri*	P<0,0001	--
PSA yanıtı** 6.ayda – N(%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-değeri ^{a*}	<0,0001	--
PSA yanıtı** 12.ayda – N(%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-değeri ^{a*}	<0,0001	--
Kastrasyona dirençli prostat kanserine doğru zaman ^b		
Ortalama (ay)	20,2	11,7
%95 CI	(17,2-23,6)	(10,8-14,7)
Ayarlanmış risk oranı	0,61	--
%95 CI	(0,51-0,72)	--
p-değeri ^{a*}	<0,0001	--
Klinik ilerlemeye kadar geçen süre ^c		
Ortalama (ay)	33,0	19,8
%95 CI	(27,3-41,2)	(17,9-22,8)
Ayarlanmış risk oranı	0,61	--
%95 CI	(0,50-0,75)	--
p-değeri ^{a*}	<0,0001	--

^a Olay değişkenlerine kadar geçen süre: Katmanlı log-rank testi. Yanıt oranı değişkenleri: Fisher'ın Kesin testi

* Tanımlayıcı amaç için p değeri.

**** PSA yanıtı: Prostat Spesifik Antijen yanıtı: En az 4 hafta arayla iki ardışık ölçüm için ölçülen PSA düzeyi <0,2 ng/mL.**

^b Kastrasyona dirençli prostat kanserine kadar geçen süre = randomizasyondan PSA progresyonuna veya klinik progresyona (yani, artan semptomatik kemik metastazları, Katı Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) kriterlerine göre progresyon veya Araştırmacının görüşüne göre kanser nedeniyle klinik bozulma) kadar geçen süre, hangisi önce meydana gelirse.

^c Klinik progresyona kadar geçen süre = randomizasyondan klinik progresyona (yani, artan kemik metastazları semptomları; RECIST'e göre progresyon; veya Araştırmacının görüşüne göre kanser nedeniyle klinik bozulma) kadar geçen süre.

Mide adenokarsinomu

Dosetaksel'in gastroözofageal bileşke adenokarsinomu dahil olmak üzere metastatik mide adenokarsinomu olan, daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış hastaların tedavisinde güvenlik ve etkililik 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 döngüsünün uzunluğu DCF kolu için 3 hafta ve CF kolu için 4 haftaydı. Hasta başına uygulanan döngülerin medyan sayısı DCF kolu için 6 (1-16 aralığında) iken CF kolu için 4'tü (1-12 aralığında). İlerleme zamanı (TTP) birincil sonlanım noktasıydı. Progresyon riskinin azalması %32,1 idi ve DCF kolu lehine önemli ölçüde daha uzun bir TTP (İlerleme zamanı) (p = 0,0004) ile ilişkiliydi.

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 özetlenmiştir:

Sonlanım noktası	DCF n = 221	CF n = 224
Ortalama TTP (ay)	5,6	3.7
% 95 CI	(4,86-5,91)	(3.45-4.47)

Tehlike oranı	1,473	
%95 CI	(1,189-1,825)	
*p- değeri	0,0004	
Ortalama sağ kalım (ay)	9,2	8,6
(%95 CI)	(8,38-10,58)	(7,16-9,46)
2 yıllık tahmin (%)	18,4	8,8
Tehlike oranı	1,293	
(%95 CI)	(1,041-1,606)	
*p değeri	0,0201	
Tüm yanıt oranı (CR+PR) (%)	36,7	25,4
p-değeri	0,0106	
En iyi yanıt olarak ilerleyen hastalık (%)	16,7	25,9

* Sıralanmamış logrank testi

Yaş, cinsiyet ve ırka göre yapılan alt grup analizleri, CF koluna kıyasla TCF kolunu tutarlı bir şekilde destekledi.

41,6 aylık bir medyan takip süresiyle yürütülen bir sağkalım güncelleme analizi, her zaman DCF rejiminin lehine olmasına rağmen artık istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi ve DCF'nin CF'ye göre faydasının 18 ila 30 aylık takip arasında açıkça gözlemlendiğini gösterdi.

Genel olarak, yaşam kalitesi (QoL) ve klinik fayda sonuçları, DCF kolu lehine tutarlı bir şekilde iyileşme gösterdi. DCF ile tedavi edilen hastalar, CF ile tedavi edilen hastalara kıyasla QLQ-C30 anketinde genel sağlık durumunda %5'lik kesin bozulmaya kadar daha uzun bir süreye ($p = 0,0121$) ve Karnofsky performans durumunda kesin kötüleşmeye kadar daha uzun bir süreye ($p = 0,0088$) sahipti.

Baş ve boyun kanseri

- Radyoterapiden önce uygulanan indüksiyon kemoterapisi (TAX323)

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

Bu çalışmada, ameliyat edilemeyen lokal olarak ilerlemiş SCCHN'li ve WHO performans durumu 0 veya 1 olan 358 hasta iki tedavi kolundan birine randomize edildi. Dosetaksel kolundaki hastalara 5 gün boyunca sürekli infüzyon olarak günde 750 mg/m² docetaxel (D) ve ardından 75 mg/m² sisplatin (P) ve ardından 750 mg/m² 5-florourasil (F) verildi. Bu rejim, 2 döngüden sonra en azından küçük bir yanıt (çift boyutlu olarak ölçülen tümör boyutunda $\geq$ %25 azalma) gözlemlenmesi durumunda 4 döngü boyunca her üç haftada bir uygulandı. Kemoterapinin sonunda, en az 4 haftalık ve en fazla 7 haftalık bir aralıkla, hastalığı ilerlemeyen hastalar 7 hafta boyunca kurumsal yönergeler göre radyoterapi (RT) aldılar (DPF/RT). Karşılaştırma kolundaki hastalara 5 gün boyunca günde 1000 mg/m² sisplatin (P) ve ardından günde 1000 mg/m² 5-florourasil (F) verildi. Bu rejim, 2 döngüden sonra en azından küçük bir yanıt (çift boyutlu olarak ölçülen tümör boyutunda $\geq$ %25 azalma) gözlemlenmesi durumunda 4 döngü boyunca her üç haftada bir uygulandı. Kemoterapinin sonunda, 4 haftalık minimum aralık ve 7 haftalık maksimum aralıkla, hastalığı ilerlemeyen hastalara 7 hafta boyunca kurumsal yönergeler göre radyoterapi (RT) uygulandı (PF/RT). Radyasyonla lokal-bölgesel tedavi, ya geleneksel bir fraksiyonla (1,8 Gy - 2,0 Gy günde bir kez, haftada 5 gün, toplam 66 ila 70 Gy doz) ya da hızlandırılmış/hiperfraksiyonlu radyasyon tedavisi rejimleriyle (günde iki kez, haftada 5 gün, 6 saatlik minimum fraksiyon aralığıyla) uygulandı. Hızlandırılmış rejimler için toplam 70 Gy ve hiperfraksiyonlu şemalar için 74 Gy önerildi. Cerrahi rezeksiyona kemoterapiden sonra, radyoterapiden önce veya sonra izin verildi. DPF kolundaki hastalara her döngünün 5. gününden başlayarak 10 gün boyunca günde iki kez oral yoldan 500 mg siprofloksasin veya eşdeğeri ile antibiyotik profilaksisi verildi.

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, $p = 0,0128$.

Etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:

Ameliyat edilemeyen lokal ilerlemiş SCCHN'li hastaların indüksiyon tedavisinde
dosetakselin etkinliği (Tedavi Amaçlı Analiz)

Sonlanım noktası	Dosetaksel + Cis + 5- FU n = 177	Cis + 5-FU n = 181
Ortalama ilerlemesiz sağ kalım (ay) (%95 CI)	11,4 (10,1-14,0)	8.3 (7.4-9.1)
Ayarlanmış tehlike oranı (%95 CI)	0,70 (0,55-0,89)	
*p-değeri	0,0042	
Ortalama sağ kalım (ay) (%95 CI)	18,6 (15,7-24,0)	14.5 (11.6-18.7)
Tehlike oranı (%95 CI)	0,72 (0,56-0,93)	
**p-değeri	0,0128	
Kemoterapiye en iyi genel yanıt (%) (%95 CI)	67,8 (60,4-74,6)	53.6 (46.0-61.0)
***p-değeri	0,006	
Çalışma tedavisine en iyi genel yanıt [kemoterapi +/- radyoterapi] (%) (%95 CI)	72,3 (65,1-78,8)	58.6 (51.0-65.8)
***p değeri	0,006	
Kemoterapi + radyoterapiye yanıtın ortalaması süresi (ay) (% 95 CI)	n = 128 15,7 (13,4-24,6)	n = 106 11.7 (10.2-17.4)
Tehlike oranı (%95 CI)	0,72 (0,52-0,99)	
**p değeri	0,0457	

I'den düşük bir tehlike oranı docetaxel + sisplatin + 5-FU'yu destekler

*Cox modeli (Primer tümör bölgesi, T ve N klinik evreleri ve PSWHO için ayarlama)

**Logrank testi

*** Ki-kare testi

Yaşam kalitesi parametreleri

DPF ile tedavi edilen hastalar, PF ile tedavi edilenlere kıyasla Global sağlık puanlarında önemli ölçüde daha az bozulma yaşadılar ($p = 0,01$, EORTC QLQ-C30 ölçeği kullanılarak).

Klinik fayda parametreleri

Konuşmanın anlaşılabilirliğini, toplum içinde yemek yeme becerisini ve diyetin normallliğini ölçmek için tasarlanmış baş ve boyun (PSS-HN) alt ölçekleri için performans durumu ölçeği, PF ile karşılaştırıldığında DPF'nin lehine önemli ölçüdeydi.

WHO performans durumunun ilk bozulmasına kadar geçen medyan süre, PF ile karşılaştırıldığında DPF kolunda önemli ölçüde daha uzundu. Ağrı yoğunluğu skoru, her iki grupta da tedavi sırasında iyileşerek yeterli ağrı yönetimini gösterdi.

- 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 olarak ilerlemiş SCCHN'li ve WHO performans durumu 0 veya 1 olan 501 hasta iki koldan birine randomize edildi. Çalışma popülasyonu teknik olarak çıkarılamaz hastalığı olan hastalar, cerrahi kür olasılığı düşük olan hastalar ve organ korumayı hedefleyen hastalardan oluşuyordu. Etkinlik ve güvenlik değerlendirmesi yalnızca sağkalım son noktalarını ele aldı ve organ korumanın başarısı resmi olarak ele alınmadı. Dosetaksel kolundaki hastalara 1. günde intravenöz infüzyonla 75 mg/m^2 docetaxel (T) verildi ve ardından 30 dakikadan üç saate kadar intravenöz infüzyon olarak uygulanan 100 mg/m^2 sisplatin (P) verildi ve ardından 1. günden 4. güne kadar $1000 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ sürekli intravenöz 5-florourasil (F) infüzyonu uygulandı. Döngüler 3 döngü boyunca her 3 haftada bir tekrarlandı. İlerleyici hastalığı olmayan tüm hastalara protokole göre (DPF/CRT) kemoradyoterapi (CRT) uygulandı. Karşılaştırma kolundaki hastalara 1. günde 30 dakikadan üç saate kadar intravenöz infüzyon şeklinde 100 mg/m^2 sisplatin (P) verildi ve ardından 1. günden 5. güne kadar $1000 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ sürekli intravenöz 5-florourasil (F) infüzyonu uygulandı. Döngüler 3 haftada bir 3 döngü

boyunca tekrarlandı. İlerleyici hastalığı olmayan tüm hastalara protokole göre (PF/CRT) CRT uygulandı.

Her iki tedavi kolundaki hastalara indüksiyon kemoterapisinden sonra en az 3 haftalık bir aralıkla ve son döngünün başlamasından sonra en geç 8 hafta içinde (son döngünün 22. gününden 56. gününe kadar) 7 hafta CRT uygulandı. Radyoterapi sırasında karboplatin (AUC 1,5) haftada bir saatlik intravenöz infüzyon şeklinde maksimum 7 doz olarak verildi. Radyasyon, günde bir kez fraksiyonasyon kullanılarak (günde 2 Gy, haftada 5 gün, 7 hafta boyunca, toplam 70-72 Gy doz) megavoltaj ekipmanıyla sağlandı. Hastalığın birincil bölgesine ve/veya boyuna cerrahi müdahale, CRT tamamlandıktan sonra herhangi bir zamanda düşünülebilir. Çalışmanın docetaxel içeren kolundaki tüm hastalara profilaktik antibiyotik verildi. Bu çalışmadaki birincil etkililik son noktası olan genel sağ kalım (OS), dosetaksel içeren rejimle PF'ye kıyasla önemli ölçüde daha uzundu (log-rank testi, $p = 0,0058$) (ortanca OS: sırasıyla 70,6'ya karşı 30,1 ay), PF'ye kıyasla %30'luk bir mortalite riski azalmasıyla (tehlike oranı (HR) = 0,70, %95 güven aralığı (CI) = 0,54-0,90) ve genel ortanca takip süresi 41,9 ay idi. İkincil son nokta olan PFS, ilerleme veya ölüm riskinin %29 oranında azaldığını ve medyan PFS'de 22 aylık iyileşme olduğunu gösterdi (DPF için 35,5 ay ve PF için 13,1 ay). Bu ayrıca 0,71'lik bir HR ile istatistiksel olarak anlamlıydı; %95 CI 0,56-0,90; log-rank testi $p = 0,004$. Etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:

Lokal ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli hastaların indüksiyon tedavisinde dosetakselin etkinliği (Tedavi Amaçlı Analiz)

Sonlanım noktası	Dosetaksel + Cis + 5-FU n = 255	Cis + 5-FU n = 246
Ortalama genel sağ kalım (ay) (% 95 CI)	70,6 (49,0-NA)	30,1 (20,9-51,5)
Tehlike oranı: (95% CI) *p- değeri	0,70 (0,54-0,90) 0,0058	
Ortalama PFS (ay)	35,5	13,1

(%95 CI)	(19,3-NA)	(10,6 - 20,2)
Tehlike oranı:	0,71	
(%95 CI)	(0,56 - 0,90)	
**p- değeri	0,004	
Kemoterapiye en iyi genel yanıt (CR + PR) (%)	71,8	64,2
(% 95CI)	(65,8-77,2)	(57,9-70,2)
***p-değeri	0,070	
Çalışma tedavisine [kemoterapi +/- kemoradyoterapi] en iyi genel yanıt (CR + PR) (%)	76,5	71,5
(%95CI)	(70,8-81,5)	(65,5-77,1)
***p-değeri	0,209	

1'den düşük bir tehlike oranı dosetaksel + sisplatin + fluorourasil lehinedir

* ayarlanmamış log-rank testi

**ayarlanmamış log-rank testi, çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmamış

***Chi kare testi, çoklu karşılaştırmalar için ayarlanmamış

NA-uygulanabilir değil

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Dosetakselin farmakokinetik özellikleri kanser hastalarında 20-115 mg/m² dozlarda Faz I çalışmalarda değerlendirilmiştir. Dosetakselin kinetik profili dozdan bağımsızdır ve 24 saate kadar örneklendiğinde sırasıyla 4 dakika, 36 dakika ve 11,1 saat ile 17,5 saat arasında olan α , β ve γ (terminal) fazları için yarı ömürlere sahip üç bölmeli bir farmakokinetik modelle tutarlıdır. Hastalarda benzer dozlarda (75 – 100 mg/m²) ancak daha uzun bir zaman aralığında (22 gün boyunca) dosetakselin farmakokinetiğini değerlendiren ek bir çalışma, 91 ile 120 saat arasında daha uzun bir ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü buldu. Geç faz, kısmen, periferik bölmeden docetaxel'in nispeten yavaş dışarı akışından kaynaklanmaktadır.

Dağılım:

100 mg/m² dozun 1 saatlik infüzyonunu takiben, ortalama en yüksek plazma seviyesi 3,7 µg/ml ve buna uyan EAA 4,6 h. µg/ml'dir. Toplam vücut klerensi ve 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:

C¹⁴ dosetaksel ile bir çalışma üç kanser hastasında gerçekleştirilmiştir. Dosetaksel, tertbutilester grubunun sitokrom P450 aracılı oksidatif metabolizmasının ardından hem idrarla hem feçesle atılmıştır. 7 gün içinde üriner ve fekal atılımı, uygulanan radyoaktivitenin sırasıyla %6 ve %75'idir. Feçesle atılan radyoaktivitenin yaklaşık %80'i ilk 48 saatte, bir majör inaktif metabolit ve üç minör inaktif metabolit halinde ve de çok az bir kısmı değişmeden atılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet

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

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

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

Sıvı retansiyonu

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

Kombine kullanımı

Doksorubisin ile etkileşimi

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

Kapesitabin ile etkileşimi

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

Sisplatin ile etkileşimi

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

Sisplatin ve 5-fluorourasil ile etkileşimi

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

Prednizon ve deksametazon ile etkileşimi

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

Prednizon ile etkileşimi

Prednizonun dosetakselin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmedi.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Dosetakselin karsinojenik potansiyeli araştırılmamıştır.

Dosetakselin CHO-K1 hücrelerinde *in vitro* mikonukleus ve kromozom aberasyon testlerinde ve farelerde *in vivo* mikonukleus testlerinde mutajenik olduğu görülmüştür. Ancak, Ames testinde veya CHO/HGPRT gen mutasyon testinde

mutajenite göstermemiştir. Bu sonuçlar dosetakselin farmakolojik aktivitesiyle uyumludur. 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

Polisorbat 80

Susuz etanol

Sitrik asit

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon

24 ay

Açılmış flakon

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

İnfüzyon poşetine alındığında

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

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

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

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün kullanımı için, Bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İçinde 8 ml'lik çözelti bulunan 10 ml'lik renksiz Tip I cam flakon, teflon kaplamalı tıpa ve flip-off'lu alüminyum kapak.

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

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

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

İntravenöz uygulamanın hazırlanması:

Bu tek flakonluk formülasyonu (DOXİTAX TEC 160 mg IV İnfüzyon Çözeltisi İçeren Flakon, 1 flakon), 2 flakonluk (konsantre çözelti ve çözücü) başka bir dosetaksel preparatı ile birlikte KULLANMAYINIZ.

DOXİTAX TEC 160 mg IV infüzyon çözeltisi içeren flakon kullanılmadan önce bir seyreltici ile ön seyreltme işlemi yapılmasına gerek yoktur ve infüzyon çözeltileri ile karıştırılmaya hazırdır.

Her bir flakon tek kullanımlıktır ve hemen kullanılmalıdır.

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

DOXİTAX TEC 160 mg IV İnfüzyon Çözeltisi İçeren Flakon'da dosetaksel konsantrasyonu 20mg/ml'dir.

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

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

İnfüzyon torbası veya şişe elle döndürme hareketi ile karıştırılır.

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

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23
Bağcılar / İSTANBUL
Telefon: (0 212) 410 39 50
Faks: (0 212) 447 61 65
E-posta : info@kocakfarma.com

8. RUHSAT NUMARASI

252/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2013

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-