

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TADOCEL 80 mg/2 ml İ.V. İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Konsantre çözelti içeren flakonun her bir ml'si;

Etkin madde:

Dosetaksel 40.0 mg

Yardımcı maddeler

Saf etanol 100.0 mg

Seyreltme çözeltisi içeren flakonun her bir ml'si;

Saf etanol 93.4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için Konsantre Çözelti, berrak görünümlü, yağlı, sarı renkli bir çözeltidir. Çözücü, etanol ve saf su içeren berrak, renksiz bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

TADOCEL,

- Antrasiklin ve siklofosfamid ile eş zamanlı kombinasyon halinde veya ardışık olarak opere edilebilir nod-pozitif meme kanseri olan hastaların adjuvan tedavisinde,
- Doksorubisin ile kombine olarak, daha önce sitotoksik tedavi almamış olan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri hastalarının birinci basamak tedavisinde,
- Daha önceki kemoterapisi başarılı olmayan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri hastalarının tedavisinde endikedir. Daha önceki kemoterapi antrasiklin veya alkilleyici ajan içermelidir.
- Trastuzumab ile kombinasyon halinde, daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış aşırı ekspres HER-2 tümörlü metastatik meme kanseri hastalarının tedavisinde,
- TADOCEL ile kapesitabin kombinasyonu daha önceki kemoterapisi başarılı olmayan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri hastalarının tedavisinde endikedir. Daha önceki tedavi antrasiklin içermelidir.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

TADOCEL,

- Sisplatin ile kombinasyon halinde rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri bulunan ve bu hastalık için daha önce kemoterapi almamış hastaların tedavisinde,
- Daha önceki kemoterapisi başarılı olmayan, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan platin bazlı tedaviye yanıtız hastaların tedavisinde endikedir.

Over kanseri

TADOCEL,

- Epitelyal over kanserinin birinci basamak tedavisinde platin grubu ile kombine olarak kullanılır.
- Platin sensitif veya platine refrakter nüks over kanserlerinde endikedir.

Baş-boyun kanseri

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

Prostat kanseri

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

Mide adenokarsinomu

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

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

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

Meme kanseri: Opere edilebilir nod-pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde, önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m^2 olup, 6 siklus olarak her 3 haftada bir doksorubisin 50 mg/m^2 ve siklofosamid 500 mg/m^2 'den 1 saat sonra uygulanır.

Lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik meme kanseri olan hastalar için tavsiye edilen TADOCEL dozu her üç haftada bir olmak üzere 1 saat süreli infüzyon olarak uygulanan 100 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. Bir çalışmada başlangıç dosetaksel infüzyonuna ilk doz trastuzumabı takip eden günde başlanmıştır. Önce verilmiş olan trastuzumab dozu iyi tolere edilmiş ise, sonraki dosetaksel dozları trastuzumab infüzyonunun tamamlanmasını takiben hemen uygulanmıştır. Trastuzumab dozajı ve uygulaması için, kısa ürün bilgilerine bakınız.

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

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

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

Baş ve boyun kanseri: Baş ve boyun kanseri hastalarında dosetaksel, üç haftada bir, 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır. Önerilen dosetaksel dozu, sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde 75 mg/m^2 'dir. Hastalara (sisplatin uygulamasından önce ve sonra), antiemetikler ve uygun hidrasyonlarla premedikasyon yapılmalıdır. Hematolojik toksisite riskini hafifletmek için profilaktik olarak G-CSF kullanılabilir.

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

- Kemoterapi indüksiyonunu takiben radyoterapi
İnoperabl lokal ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanserinin tedavisi için önerilen dosetaksel dozu, 1. gün, 1 saatlik 75 mg/m^2 'lik sisplatin dozunu takiben 1 saatlik infüzyon olarak uygulanan 75 mg/m^2 'dir. Bunu 5 gün boyunca devamlı infüzyon olarak uygulanan günde 750 mg/m^2 dozunda 5-fluorourasil takip eder. Bu rejim, 4 kür için her 3 haftada bir uygulanır. Kemoterapiyi takiben hastalar radyoterapi almalıdır.
- Kemoterapi indüksiyonunu takiben kemoradyoterapi
Lokal ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli (teknik olarak anrezektabl, düşük olasılıklı cerrahi tedavi ve organın korunmasını amaçlayan) hastaların tedavisi için önerilen dosetaksel dozu, 1. gün 3 saatlik infüzyonda 30 dakika olarak uygulanan 100 mg/m^2 sisplatinini takiben 1 saatlik infüzyon olarak 75 mg/m^2 'dir. Bunu 1. günden 4. güne kadar devamlı infüzyon olarak uygulanan günde 1000 mg/m^2 dozunda 5-fluorourasil takip eder. Bu rejim, 3 kür için her 3 haftada bir uygulanır. Kemoterapiyi takiben hastalar, kemoradyoterapi almalıdır.

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

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

Tedavi sırasında doz ayarı

Genel

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

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

Meme kanseri için adjuvan tedavi

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

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

Sisplatin ile kombinasyonda

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

Kapesitabin ile kombinasyonda

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

Trastuzumab doz modifikasyonları için, kısa ürün bilgilerine bakınız.

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon

G-CSF uygulamasına karşın bir febril nötropeni, sürekli nötropeni ya da nötropenik enfeksiyon epizodu görülmesi halinde, dosetaksel dozu 75 mg/m^2 'den 60 mg/m^2 'ye azaltılmalıdır. Daha sonra komplike nötropeni epizodlarının görülmesi halinde, dosetaksel dozu 60 mg/m^2 'den 45 mg/m^2 'ye azaltılmalıdır. Derece 4 trombositopeni durumunda, dosetaksel dozu 75 mg/m^2 'den 60 mg/m^2 'ye azaltılmalıdır. Nötrofiller > 1.500 hücre/ mm^3 düzeyine ve trombositler > 100.000 hücre/ mm^3 düzeyine ulaşmaya kadar, hastalar izleyen dosetaksel sikluslarıyla tekrar tedavi edilmemelidir. Bu toksisitelerin devam etmesi halinde tedavi kesilmelidir (Tedavi sırasında doz ayarına bakınız).

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

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

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

Uygulama şekli:

TADOCEL beraberinde bulunan çözücü kullanılarak, ön karışım çözeltisi şeklinde hazırlandıktan sonra, bölüm 6.6'da belirtilen çözelti ile seyreltilip infüzyon çözeltisi olarak intravenöz yoldan uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Tek ajan olarak, 100 mg/m² dozda dosetaksel ile elde edilen farmakokinetik verilere dayanarak, transaminaz değerleri (ALT ve/veya AST) normal aralığının üst sınırının 1,5 katından daha yüksek olan, beraberinde alkali fosfataz düzeyi normalin üst aralığının 2,5 katından daha yüksek olan hastalara önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m² dir. Serum bilirubin düzeyi normal değerinin üstünde olan ve/veya ALT ve AST değerleri normalin üst sınırının 3,5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkali fosfataz değeri normalin üst sınırının 6 katından yüksek olan hastalara doz azaltılması önerilmez ve kesinlikle endike olmadıkça dosetaksel kullanılmamalıdır.

Mide adenokarsinomu olan hastaların tedavisi için sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyonda, ALT ve/veya AST değerleri normalin üst sınırının 1,5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkali fosfataz değeri normalin üst sınırının 2,5 katından daha fazla olan ve bilirubin değeri normalin üst sınırının 1 katından daha fazla olan hastaların dışında bırakıldığı bir pivotal çalışmada; bu hastalar için doz azaltılması önerilmez ve kesinlikle endike olmadıkça dosetaksel kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adolesanlarda deneyim sınırlıdır.

Geriatrik popülasyon:

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

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Dosetaksel veya polisorbata 80 içeren diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları göstermiş olan hastalarda TADOCEL kontrendikedir.

TADOCEL nötrofil sayısı <1500 hücre/ mm^3 olan hastalarda kullanılmamalıdır.

TADOCEL gebe ve emziren hastalarda kullanılmamalıdır.

Veri bulunmadığından, TADOCEL ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Meme, küçük hücreli olmayan akciğer, over, baş-boyun kanseri hastaları için tüm hastalara, sıvı retansiyonu ve hipersensitivite reaksiyonlarının şiddetini azaltmak amacıyla, deksametazon gibi kortikosteroidlerle günlük 16 mg dozda (örn günde iki defa 8 mg) TADOCEL 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.

Hematolojik etkiler: Nötropeni dosetaksel tedavisinin en sık karşılaşılan advers etkisidir. Nötrofil sayısı en alt düzeyine yaklaşık 7 günde iner. Ancak daha önce ağır bir tedavi görmüş hastalarda bu süre daha kısa olabilir. Tam kan sayımı takibi dosetaksel alan tüm hastalarda yapılmalıdır. Nötrofiller ≥ 1500 hücre/ mm^3 düzeyine çıkıncaya kadar hastalar TADOCEL ile tedavi edilmemelidir.

TADOCEL tedavisi sırasında karşılaşılan ağır nötropeni vakalarında (7 günden uzun süre <500 hücre/ mm^3) doz azaltılmasına gidilmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel (TCF) ile tedavi edilen hastalarda, hastalar profilaktik G-CSF aldığı anda febril nötropeni ve nötropenik enfeksiyon daha düşük oranlarda görülmüştür. Komplike nötropeni (febril nötropeni, sürekli nötropeni veya nötropenik enfeksiyon) riskini hafifletmek için, TCF ile tedavi edilen hastalar profilaktik G-CSF almalıdır. TCF alan hastalar yakından izlenmelidir.

Hipersensitivite reaksiyonları: Hastalar hipersensitivite reaksiyonları açısından, özellikle birinci ve ikinci kürlerde yakından izlenmelidir. TADOCEL infüzyonunun başlangıcından sonra birkaç dakika içerisinde hipersensitivite reaksiyonları meydana gelebilir. Bu nedenle bronkospazm ve hipotansiyon tedavisi için gerekli donanım hazır bulundurulmalıdır. Ateş basması veya lokalize deri reaksiyonları gibi küçük çaplı reaksiyonların meydana gelmesi halinde, TADOCEL tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Ancak tedavi gerektiren hipotansiyon, bronkospazm veya genel kızarıklık/eritem gibi şiddetli reaksiyonlarda TADOCEL infüzyonuna derhal son verilmeli ve agresif tedavi uygulanmalıdır. Ağır hipersensitivite reaksiyonları görülmüş olan hastalar TADOCEL ile tekrar riske sokulmamalıdır.

Deri reaksiyonları: Ekstremitelerde (avuçlarda ve ayak tabanlarında) ödemi takiben deskuamasyonun meydana geldiği lokalize eritemler gözlenmiştir. Erüpsiyonlar ve ardından

meydana gelen deskuamasyonlar gibi ciddi semptomlar nedeniyle tedavinin kesilmesi veya ara verilmesi gerektiği bildirilmiştir.

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

Karaciğer yetmezliği: TADOCEL 100 mg/m² dozda tek ajan olarak, serum transaminaz düzeyleri (ALT, AST) normal değerlerin üst sınırının 1,5 katından daha yüksek ve beraberinde serum alkali 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 nötropeni, enfeksiyonlar, trombositopeni, stomatit ve asteni gibi ciddi advers etkilerin insidansı artmaktadır. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testleri (KFT) yüksek sonuç veren hastalarda önerilen TADOCEL dozu 75 mg/m² olup KFT'leri başlangıçta ve her kür öncesi ölçülmelidir (Kullanım şekli ve dozuna bakınız). Serum bilirubin düzeyi normal değerlerin üstünde olan, ve/veya ALT ve AST değerleri normalin üst sınırının 3.5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkali fosfataz değeri normalin üst sınırının 6 katından daha yüksek olan hastalara doz azaltılması önerilmez ve kesinlikle endike olmadıkça dosetaksel kullanılmamalıdır.

Mide adenokarsinomu olan hastaların tedavisi için sisplatin ve 5-florourasil kombinasyonunu değerlendiren bir pivotal çalışmada, ALT ve/veya AST değerleri normalin üst sınırının 1.5 katından daha yüksek olup, beraberinde alkali fosfataz değeri normalin üst sınırının 2.5 katından daha fazla olan ve bilirubin değeri normalin üst sınırının 1 katından daha fazla olan 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.

Kardiyak toksisite: Trastuzumab ile kombinasyon halinde TADOCEL almakta olan hastalarda, özellikle antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) içeren kemoterapiyi takiben kalp yetersizliği gözlenmiştir. Bu orta dereceli ila şiddetli olabilmektedir ve ölümle bağlantılı bulunmuştur.

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

Diğer: Tedavinin bitiminden en az 3 ay sonrasına kadar kontraseptif önlemler alınmalıdır.

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanım için ek uyarılar

Komplike nötropeni

Komplike nötropeni (uzun süreli nötropeni, febril nötropeni ya da enfeksiyon dahil) görülen hastalar için G-CSF (granülosit-koloni stimüle edici faktör) kullanılması ve dozun azaltılması düşünülmelidir.

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 manifestasyonları olabilir ve bu semptomlar vakit geçirmeksizin değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği

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

Lösemi

TADOCEL, doksorubisin ve siklofosfamid (TAC) uygulanan kadınlarda akut miyeloid lösemi riski, antrasiklin/siklofosfamid içeren diğer rejimler için gözlenen riske benzer düzeydedir.

4+ nodül bulunan hastalar

TAC için 4+ nodül bulunan hastalardaki yarar/risk oranı ara analizde tam olarak belirlenmemiştir.

Yaşlı hastalar

Doksorubisin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde TADOCEL kullanan >70 yaşındaki hastalara ilişkin veri mevcut değildir.

Bir prostat kanseri araştırmasında her üç haftada bir TADOCEL ile tedavi edilen 333 hastadan 209'u 65 yaş veya üzerinde ve 68'inin 75 yaş üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Her üç haftada bir TADOCEL ile tedavi edilen hastalarda, tırnaklarda değişiklik insidansı, 65 yaş veya üzerindeki hastalarda daha genç hastalara kıyasla \geq % 10 daha yüksek oranda görülmüştür. Ateş, diyare, anoreksi ve periferik ödem insidansı 75 yaş veya üzerindeki hastalarda 65 yaşın altındaki hastalara kıyasla \geq %10 daha yüksek oranda görülmüştür.

Mide kanseri araştırmasında sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde TADOCEL ile tedavi edilen 300 (221 hasta çalışmanın faz III bölümünde ve 79 hasta çalışmanın faz II bölümünde) hastadan, 74 hastanın 65 yaş veya üzerinde ve 4 hastanın 75 yaş veya üzerinde olduğu kaydedilmiştir. Yaşlı hastalarda ciddi advers olay insidansı genç hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Aşağıdaki advers olayların (tüm dereceler) insidansı, 65 yaş veya üzerindeki hastalarda genç hastalara kıyasla \geq %10 daha yüksek oranlarda meydana gelmiştir: Letarji, stomatit, nötropenik enfeksiyon. TCF ile tedavi edilen yaşlı hastalar yakından izlenmelidir.

Etanol

TADOCEL infüzyonluk çözelti konsantrasyonunun her bir ml'si 100 mg saf etanol (alkol) içerir. Çözücü flakon hacmin %9.53'ü kadar saf etanol (alkol) içerir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

In vitro araştırmalarda dosetaksel metabolizmasının siklosporin, terfenadin, ketokanazol, eritromisin ve troleandomisin gibi sitokrom P450 CYP3A ile metabolize edilen, inhibe edilen veya indüklenen (ve bu nedenle yarışmalı olarak enzimi inhibe eden) ilaçlarla aynı anda uygulanması ile değişebileceği görülmüştür. Dolayısıyla aynı anda TADOCEL ve bu ilaçlar uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

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

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

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

Aynı anda CYP3A4 inhibitörü (örn. ritonavir gibi proteaz inhibitörleri, ketokonazol ya da itrakonazol gibi azol antifungaller) alan hastalarda dosetaksel dikkatli uygulanmalıdır. Ketokonazol ve dosetaksel alan hastalarda yapılan ilaç etkileşim çalışması, dosetaksel klerensinin ketokonazol ile yarıya düştüğünü göstermiştir; çünkü dosetaksel metabolizması, en büyük (tek) metabolizma yolu olan CYP3A4'e bağlıdır. Düşük dozlarda bile dosetaksel toleransı azalabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Dosetakselin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

TADOCEL, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır

Gebelik dönemi

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

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

Laktasyon dönemi

TADOCEL emzirme döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar NCI Ortak Toksikite Kriterleri (derece 3 = G3; derece 3- 4 = G3/4; derece 4 = G4) ve COSTART 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 ciddiye sıralamasına göre verilmektedirler.

Tek başına TADOCEL'in en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonları nötropeni, (geri dönüşlü, kümülatif olmayan, taban değere dönmesi 7 gün alan ve ciddi nötropeninin (< 500 hücre/ mm^3) 7 gün sürdüğü) anemi, alopesi, bulantı, kusma, stomatit, diyare ve astenidir. TADOCEL diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde verildiğinde yan etkilerin şiddeti artabilir.

Trastuzumab ile kombinasyon halinde hastaların $\geq 10\%$ 'unda bildirilen advers olaylar (tüm dereceler) gösterilmektedir. Trastuzumab kombinasyonu kolunda, TADOCEL monoterapisi ile karşılaştırıldığında ciddi advers olay insidansında (%40' a kıyasla %31) ve Derece 4 advers olay insidansında (%34'e kıyasla %23) 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 yan etkiler sunulmaktadır (Kapesitabin kısa ürün bilgilerine bakınız).

Dosetaksel ile sıklıkla görülen yan etkiler:

Bağışıklık sistemi bozuklukları

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

Sinir sistemi bozuklukları

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

Deri ve subkütan doku bozuklukları

Geri dönüşümlü deri reaksiyonları gözlenmiş ve genellikle hafif ve orta şiddette olmuştur. Reaksiyonlar esas olarak ayaklar ve ellerde (şiddetli el ve ayak sendromunu içeren), ancak aynı zamanda kollar, yüz veya göğüste lokalize olan ve sıklıkla kaşıntılı olan erüpsiyonları içeren bir döküntüyle karakterize olmuştur. 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. Ciddi tırnak reaksiyonları hipo- veya hiperpigmentasyon ve bazen ağrı ve onikoliz

ile karakterize olmuştur. Dosetaksel ile çok nadir olarak erythema multiforme, Stevens- Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi kutanöz lupus eritematozus ve büllü eritem olguları bildirilmiştir. Bazı durumlarda eşlik eden faktörlerin bu etkilerin gelişmesine katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesinin koşulları

Uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar genellikle hafiftir ve hiperpigmentasyon, enflamasyon, deride kuruluk ve kızarma, filebit veya ekstrasvazasyon ve venin şişmesinden oluşmaktadır.

Sıvı tutulması

Periferik ödem ve daha ender olarak plevral efüzyon, asit, perikardiyal efüzyon, ve kilo artışı gibi sıvı tutulması tabloları bildirilmiştir. Periferik ödem genellikle alt ekstremitelerde başlamaktadır ve 3 kg veya daha fazla kilo artışı ile genelleşebilmektedir. Sıvı tutulması insidans ve ciddiyet açısından kümülatiftir.

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

Tek ajan olarak 100 mg/m² dozda TADOCEL 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 (ortalama kümülatif doz 818.8 mg/m² ve 489.7 mg/m²). Ancak çalışmanın daha erken aşamalarında sıvı retansiyonu meydana gelen vakalar da bildirilmiştir.

Dosetaksel 100 mg/m² tek ajan

Enfeksiyonlar ve infestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar (G3/4: ölümle sonuçlanan sepsis ve pnömoni dahil)

Yaygın: G4 nötropeni ile ilişkili enfeksiyon (G3/4)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nötropeni (G4), anemi (G3/4), febril nötropeni

Yaygın: Trombositopeni (G4)

Seyrek: G3/4 trombositopeni ile bağıntılı kanama epizotları.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Hipersensitivite (G3/4)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Anoreksi

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nörosensoryel (G3), nöromotor (G3/4), tat alma duyusunda bozukluk.

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

Kardiyovasküler bozukluklar

Yaygın: Aritmi (G3/4), hipotansiyon, hipertansiyon, kanama

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Çok yaygın: Dispne (ağır)

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Stomatit (G3/4), diyare (G3/4), bulantı (G3/4), kusma (G3/4)

Yaygın: Konstipasyon (ağır), abdominal ağrı (ağır), gastrointestinal kanama (ağır)

Yaygın olmayan: Özofajit (ağır)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alopesi, cilt reaksiyonları (G3/4), tırnak bozuklukları (ağır)

Çok seyrek: Çalışmanın sonunda 1 vakada alopesi. Kutanöz reaksiyonların %73'ü 21 gün içinde düzelmiştir.

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları

Çok yaygın: Miyalji (ağır)

Yaygın: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Sıvı tutulması (ağır), asteni (ağır), ağrı

Yaygın: İnfüzyon bölgesi reaksiyonu; kardiyak olmayan göğüs ağrısı (ağır)

Araştırmalar

Yaygın: Kanda bilirubin seviyesinde artış (G3/4), alkalın fosfatazda artış, AST artışı (G3/4), ALT artışı (G3/4)

Dosetaksel 75 mg/m² tek ajan

Enfeksiyonlar ve infestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar (G3/4)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nötropeni (G4), anemi (G3/4), trombositopeni (G4)

Yaygın: Febril nötropeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın: Hipersensitivite (ağır olgu yok)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Anoreksi

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nörosensoryel nöropati (G3/4)

Yaygın: Nöromotor nöropati (G3/4)

Kardiyovasküler bozukluklar

Yaygın: Aritmi (ağır olgu yok), hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı (G3/4), stomatit (G3/4), kusma (G3/4), diyare (G3/4)

Yaygın: Konstipasyon

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alopesi, cilt reaksiyonları (G3/4)

Yaygın: Tırnak bozuklukları (ağır)

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Asteni (ağır), sıvı tutulması (ağır), ağrı

Araştırmalar

Yaygın: Kanda bilirubin seviyesinde artış (G3/4)

Doksetaksel 75 mg/m² ve doksorubisin kombinasyonu**Enfeksiyonlar ve infestasyonlar**

Çok yaygın: Enfeksiyonlar (G3/4)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nötropeni (G4), anemi (G3/4), febril nötropeni, trombositopeni (G4)

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın: Hipersensitivite (G3/4)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksi

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nörosensoryel nöropati (G3)

Yaygın: Nöromotor nöropati (G3/4)

Kardiyovasküler bozukluklar

Yaygın: Kalp yetmezliği, aritmi (ağır olgu yok)

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı (G3/4), stomatit (G3/4), diyare (G3/4), kusma (G3/4), konstipasyon

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alopesi, tırnak bozuklukları (ağır olmayan), cilt reaksiyonları (G3/4)

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Asteni (ağır), sıvı tutulması (ağır), ağrı

Yaygın: İnfüzyon bölgesi reaksiyonu

Araştırmalar

Yaygın: Kanda bilirubin seviyesinde artış (G3/4), alkalik fosfatazda artış

Yaygın olmayan: AST artışı (G3/4), ALT artışı (G3/4)

Dosetaksel 75 mg/m² ve sisplatin kombinasyonu

Enfeksiyonlar ve infestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyonlar (G3/4)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nötropeni (G4), anemi (G3/4), trombositopeni (G4)

Yaygın: Febril nötropeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Hipersensitivite (G3/4)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Anoreksi

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nörosensoryel nöropati (G3), nöromotor nöropati (G3/4)

Kardiyovasküler bozukluklar

Yaygın: Aritmi (G3/4), hipotansiyon

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı (G3/4), kusma (G3/4), diyare (G3/4), stomatit (G3/4)

Yaygın: Konstipasyon.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alopesi, tırnak bozuklukları (ağır), cilt reaksiyonları (G3/4)

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın: Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Asteni (ağır), sıvı tutulması (ağır), ateş

Yaygın: İnfüzyon yeri reaksiyonu, ağrı

Araştırmalar

Yaygın: Kanda bilirubin seviyesinde artış (G3/4), ALT artışı (G3/4)

Yaygın olmayan: AST artışı (G3/4), alkalın fosfatazda artış

Dosetaksel 100 mg/m² ve trastuzumab kombinasyonu

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nötropeni (G3/4), febril nötropeni (ateş ve antibiyotik kullanımına bağlı nötropeni dahil) veya nötropenik sepsis.

Tek başına dosetaksel alan hastalar ile karşılaştırıldığında (NCI-CTC kriteri kullanılarak derece 3/4 nötropeni %32'ye kıyasla %22) trastuzumab ve dosetakseli birlikte alan hastalarda hematolojik toksisite artmıştır. 100 mg/m²'lik dozda tek başına TADOCEL'in, nadir kan sayımlarına bağlı olarak, hastaların %97'sinde, %76 derece 4, 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 %23'e kıyasla %17) febril nötropeni/nötropenik sepsis insidansı da artmıştır.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar

Çok yaygın: İnsomnia

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Parestezi, baş ağrısı, tat duyusunda bozukluk, hipoestezi

Göz bozuklukları

Çok yaygın: Lakrimasyonda artış, konjunktivit

Kardiyovasküler bozukluklar

Çok yaygın: Lemfoödem

Yaygın: Kalp yetmezliği

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Çok yaygın: Epistaksis, boğaz ağrısı, nazofaranjit, dispne, öksürük, rinore

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı, diyare, kusma, konstipasyon, stomatit, dispepsi, abdominal ağrı

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alopesi, eritem, kızarıklık, tırnak bozuklukları.

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Çok yaygın: Miyalji, artralji, ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı, kemik ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Asteni, periferik ödem, yüksek ateş, bitkinlik, mukoza enflamasyonu, ağrı, influenzabenzeri hastalık, göğüs ağrısı, üşüme.

Yaygın: Letarji

Zedelenme, zehirlenme ve girişime bağlı komplikasyonlar

Çok yaygın: Tırnak toksisitesi

Araştırmalar

Çok yaygın: Kilo artışı

Dosetaksel 75 mg/m² ve kapesitabin kombinasyonu

Enfeksiyonlar ve infestasyonlar

Yaygın: Oral kandida (G3/4)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nötropeni (G3/4), anemi (G3/4)

Yaygın: Trombositopeni (G3/4).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Anoreksi (G3/4), iştah azalması

Yaygın: Dehidrasyon (G3/4)

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Parestezi (G3/4), tat alma duyusunda bozukluk (G3/4)

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı (G3/4), periferik nöropati

Göz bozuklukları

Çok yaygın: Lakrimasyonda artış

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Çok yaygın: Boğaz ağrısı (G3/4)

Yaygın: Dispne (G3/4), öksürük (G3/4), burun kanaması (G3/4)

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Stomatit (G3/4), diyare (G3/4), bulantı (G3/4), kusma (G3/4), konstipasyon (G3/4), abdominal ağrı (G3/4), dispepsi

Yaygın: Üst abdominal ağrı, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: El-ayak sendromu (G3/4), alopesi (G3/4), tırnak bozuklukları (G3/4)

Yaygın: Dermatit, eritematöz kızarıklık (G3/4), tırnaklarda renk değişikliği, onkoliz (G3/4)

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Çok yaygın: Miyalji, artralji

Yaygın: Ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Asteni, yüksek ateş, bitkinlik, periferik ödem

Yaygın: Letarji, ağrı

Araştırmalar

Yaygın: Kilo kaybı, kanda bilirubin seviyesinde artış (G3/4)

Dosetaksel 75 mg/m² ve prednison veya prednisolon kombinasyonu**Enfeksiyonlar ve infestasyonlar**

Çok yaygın: Enfeksiyon (G3/4)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nötropeni (G3/4), anemi (G3/4)

Yaygın: Trombositopeni (G3/4), febril nötropeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın: Hipersensitivite (G3/4)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Anoreksi (G3/4)

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Sensoryel nöropati (G3/4), tat alma duyusunda bozukluk (G3/4)

Yaygın: Motor nöropati (G3/4)

Göz bozuklukları

Yaygın: Lakrimasyonda artış (G3/4)

Kardiyovasküler bozukluklar

Yaygın: Kardiyak sol ventrikül fonksiyon yetmezliği (G3/4)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Dispne (G3/4), öksürük (G3/4), burun kanaması

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı (G3/4), diyare (G3/4), stomatit/farenjit (G3/4), kusma (G3/4)

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alopesi, tırnak bozuklukları (ağır olmayan)

Yaygın: Eksfoliyatif kızarıklık (G3/4)

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Yaygın: Artralji (G3/4), miyalji (G3/4)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Bitkinlik (G3/4), sıvı tutulması (ağır)

Doksorubisin ve siklofosamid ile kombinasyon halinde dozetaksel 75 mg/m²**Enfeksiyonlar ve infestasyonlar**

Çok yaygın: Enfeksiyon (G3/4), nötropenik enfeksiyon. Hiç septik ölüm olmamıştır.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Anemi (G3/4), nötropeni (G3/4), trombositopeni (G3/4), enfeksiyon (G3/4), febril nötropeni.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Hipersensitivite (G3/4)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Anoreksi (G3/4)

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4), nörosensoryel nöropati (G3/4).

Yaygın: Nöromotor nöropati (G3/4), nörokortikal nöropati (G3/4), nöroserebellar nöropati (G3/4)

Yaygın olmayan: Senkop (G3/4)

Göz bozuklukları

Yaygın: Lakrimasyon bozukluğu (G3/4), konjunktivit (G3/4)

Kardiyovasküler bozukluklar

Çok yaygın: Vazodilatasyon (G3/4)

Yaygın: Aritmi (G3/4), konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon (G3/4)

Yaygın olmayan: Flebit (G3/4), lemfoödem (G3/4)

Konjestif kalp yetmezliği de (KKY) bildirilmiştir. Her tedavi kolunda bir hasta kalp yetmezliği nedeniyle ölmüştür.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Öksürük (G3/4).

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

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Bulantı (G3/4), stomatit (G3/4), kusma (G3/4), diyare (G3/4), konstipasyon (G3/4).

Yaygın: Abdominal ağrı (G3/4).

Yaygın olmayan: Kolit/enterit/kalın bağırsak perforasyonu.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alopesi, deri toksisitesi (G3/4), tırnak bozuklukları (G3/4).

55 aylık medyan takip süresinde, kemoterapinin sonunda alopesisi olan 687 hastanın 22'sinde alopesinin devam ettiği gözlenmiştir.

Kas-iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Çok yaygın: Miyalji (G3/4), artralji (G3/4)

Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal bozukluklar

Çok yaygın: Amenore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Asteni (G3/4), ateş (G3/4), periferik ödem (G3/4)

Araştırmalar

Çok yaygın: Kilo artışı ya da kilo kaybı (G3/4)

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dozetaksel 75 mg/m²

Enfeksiyonlar ve infestasyonlar

Çok yaygın: Nötropenik enfeksiyon, enfeksiyon (G3/4)

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Anemi (G3/4), nötropeni (G3/4), trombositopeni (G3/4), enfeksiyon (G3/4), febril nötropeni.

Febril nötropeni ve nötropenik enfeksiyon, G-CSF kullanımından bağımsız olarak hastaların sırasıyla %17.2 ve %13.5'inde görülmüştür. G-CSF, TCF kolu için hastaların %19.3'ünde (siklusların %10.7'si) ikincil profilaksi için kullanılmıştır. Febril nötropeni ve nötropenik enfeksiyon görülmüştür; hastalar profilaktik G-CSF aldığıında sırasıyla %12.1 ve %3.4 ve profilaktik G-CSF olmaksızın %15.6 ve %12.9.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Hipersensitivite (G3/4)

Bazen ölümcül olan anaflaktik şok vakaları rapor edilmiştir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Anoreksi (G3/4)

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Nörosensoryel nöropati (G3/4).

Yaygın: Baş dönmesi (G3/4), nöromotor nöropati (G3/4).

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

Göz bozuklukları

Yaygın: Lakrimasyonda artış (G3/4)

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın: İşitme bozukluğu (G3/4)

Seyrek ototoksiste, duyma bozuklukları ve/veya duyma kaybı olguları bildirilmiştir.

Kardiyovasküler bozukluklar

Yaygın: Aritmi (G3/4)

Çok seyrek miyokard infarktüsü vakaları bildirilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Diyare (G3/4), bulantı (G3/4), kusma (G3/4), stomatit (G3/4).

Yaygın: Konstipasyon (G3/4), özofajit/disfaji/odinofaji (G3/4), gastrointestinal ağrı/kramp (G3/4).

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Alopesi (G3/4).

Yaygın: Döküntü/kaşıntı (G3/4), tırnakta bozukluklar (G3/4), deri deskuamasyonu (G3/4).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Letarji (G3/4), ateş, sıvı tutulması (ağır/yaşamı tehdit eden)

Pazarlama sonrası deneyimler

Göz bozuklukları:

Tipik olarak ilaç infüzyonu sırasında gözlenen ve hipersensitivite reaksiyonları ile ilgili olarak ortaya çıkan nadir geçici görme bozukluğu vakaları (parlama, parlayan ışıklar, skotom) bildirilmiştir. İnfüzyonun sonlandırılması ile geri dönüşümlüdürler.

Konjunktivitli veya konjunktivitsiz lakrimasyon durumları, aşırı gözyaşı ile sonuçlanan gözyaşı kanalı obstrüksiyonu durumları nadiren bildirilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar

Gastrointestinal olayların ender bir sonucu olarak dehidrasyon, gastrointestinal perforasyon, iskemik kolit, kolit ve nötropenik enterokolit bildirilmiştir. Nadir ileus ve barsak obstrüksiyonu olguları bildirilmiştir.

Hepato-bilier bozukluklar

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

Radyasyon hatırlama fenomeni nadiren bildirilmiştir.

Benin ve malin neoplazmalar (kistler ve polipler dahil):

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar
ATC kodu: L01C D 02

Dosetaksel yaşamsal mitotik ve interfaz hücre fonksiyonları için gerekli olan hücrelerdeki mikrotübüller ağı bozmak suretiyle etki gösteren bir antineoplastik ajandır. Dosetaksel tubulinin, stabil mikrotübüllerde toplanmasını teşvik ederken aynı zamanda bunların dağılmasını da inhibe eder. Dosetakselin mikrotübüllere bağlanması bağlanmış mikrotübüllerdeki protofilament sayısını değiştirmez.

Dosetakselin çeşitli tümör hücre 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, dosetakselin birçok ilaca direnç gösteren gen tarafından kodlanan p-glikoproteinini fazla miktarda açığa çıkaran hücre dizileri üzerinde aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Önceki tedavisi antrasiklin içeren 449 ileri evre meme kanseri hastasının dahil edildiği açık etiketli, çok merkezli, randomize faz III çalışmada tek ajan dosetaksel 100 mg/m² ile paklitaksel 75 mg/m² karşılaştırılmıştır. Her iki uygulamada 3 haftada bir uygulanmıştır. Primer amacı etkilemeksizin (genel cevap oranları %32'ye karşılık %25, p=0,10) dosetaksel medyan progresyonsuz sağkalım (24.6 haftaya karşılık 15.6 hafta, p<0.01) ve genel sağkalım (15.3'e karşılık 12.7 ay, p=0.03) anlamlı olarak uzamıştır. Derece 3/4 yan etkiler tek ajan dosetaksel (%55.4) ile paklitaksele göre daha siktir (%23.0).

Önceden tedavi edilmemiş metastatik hastalığı olan 429 hastayı kapsayan randomize büyük bir faz III çalışması, siklofosfamid 600 mg/m², doksorubisin (60 mg/m²) kombinasyonuna (AT kolu) karşılık dosetaksel (75 mg/m²), doksorubisin (50 mg/m²) kombinasyonu (AC kolu) ile yapılmıştır. Her iki rejimde her 3 haftada bir 1 gün uygulanmıştır. Progresyon zamanı (TTP), AC koluna karşılık AT kolunda önemli derecede uzundur. Ortalama TTP, AT kolunda 37.3 hafta, ve AC kolunda 31.9 haftadır. Toplam yanıt oranı (ORR), AC koluna karşılık AT kolunda önemli derecede yüksektir. ORR, AC kolunda %46.5'e karşılık AT kolunda %59.3'dür.

Dosetaksel, trastuzumab kombinasyonu, daha önceden kemoterapi almamış ve HER2 tümörlü metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde çalışılmıştır. 186 hastaya rastgele trastuzumabla beraber ya da trastuzumabsız dosetaksel verilmiştir; hastaların %60'ı önceden antrasiklin bazı

adjuvan kemoterapi almıştır. Dosetaksel + trastuzumab, önceden adjuvan antrasiklin alan ya da almayan hastalarda etkilidir.

Bir faz III çalışmasında, önceden tedavi edilen hastalarda progresyon zamanı (7 haftaya karşılık 12.3 hafta) ve toplam sağ kalım, Best Supportive Care ile karşılaştırıldığında 75 mg/m^2 dosetaksel dozu için önemli derecede uzundur. Ayrıca, 1 yıllık sağ kalım oranı, BSC'ye (%16) karşılık dosetaksel (%40) ile önemli derecede uzundur. BSC ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında 75 mg/m^2 dosetaksel dozu ile tedavi edilen hastalarda morfinik analjezikler, morfinik olmayan analjezikler, diğer hastalıklarla ilgili ilaçların kullanımı daha azdır. Toplam yanıt oranı, değerlendirilen hastalarda %6.8 ve ortalama yanıt süresi 26.1 haftadır.

Hormon refrakter metastatik prostat kanserli hastalarda dosetakselin prednison ya da prednisolon ile kombinasyonun etkinliği ve güvenliği, çok merkezli randomize faz III çalışması ile değerlendirilmiştir. KPS >60 olan toplam 1006 hasta aşağıdaki tedavi gruplarına ayrılmıştır.

- 10 kür için her 3 haftada bir 75 mg/m^2 Dosetaksel
- 5 kür için 6 haftalık kür içinde ilk 5 hafta haftada bir 30 mg/m^2 Dosetaksel
- 10 kür için her 3 haftada bir 12 mg/m^2 Mitoksantron

Tüm tedavi rejimlerinde, günde 2 defa 5 mg prednison ya da prednisolon ile kombinasyon uygulanmıştır.

Her üç haftada bir dosetaksel alan hastalar, mitoksantron ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında daha uzun sağ kalım süresi göstermiştir. Dosetaksel haftalık kolu ile görülen sağ kalımdaki artış, mitoksantron kontrol kolu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli değildir.

Çok merkezli, açık-etiketli randomize bir çalışma, önceden metastatik hastalığı için kemoterapi almamış, gastrosofageal bağlantının adenokarsinomu dahil metastatik gastrik adenokarsinomlu hastaların tedavisinde dosetakselin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirilmesi için yapılmıştır. KPS > 70 olan toplam 445 hasta, dosetaksel (T) (1 günde 75 mg/m^2), sisplatin (C) (1 günde 75 mg/m^2) ve 5-fluorourasil (F) (5 gün için günde 750 mg/m^2) kombinasyonu ya da sisplatin (1 günde 100 mg/m^2) ve 5-fluorourasil (5 gün için günde 1000 mg/m^2) ile tedavi edilmiştir. Tedavi kürünün uzunluğu, TCF kolu için 3 hafta ve CF kolu için 4 haftadır. Hasta başına uygulanan ortalama kür sayısı, TCF kolu için 6 (1-16 aralığı ile), CF kolu için 4'dür (1-12 aralığı ile).

Progresyon zamanı (TPP), primer olarak bitiş noktasıdır. Progresyonun azalma riski, %32.1 ve TCF kolu lehine önemli derecede uzun TPP ile ilişkilidir. Toplam sağ kalım, TCF lehine önemli derecede uzundur ve mortalite riskinde azalma %22.7'dir.

Skuamöz hücreli baş-boyun kanserli (SCCHN) hastalarda dosetakselin etkinliği ve güvenliği, çok merkezli, açık-etiketli, randomize faz III çalışması ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, WHO performas durumu 0 ya da 1 olan ve opere edilmemiş lokal ileri evre SCCHN'li 358 hasta, iki tedavi kolunun birine randomize edilmiştir. Dosetaksel (T) kolundaki hastalara 5 gün için devamlı infüzyon olarak günde 75 mg/m^2 dosetaksel, takiben 75 mg/m^2 sisplatin (P) takiben 750 mg/m^2 5-fluorourasil (F) verilmiştir. Bu rejim, 4 kür boyunca her üç haftada bir uygulanmıştır. 2 kür sonra en az minimum yanıt (çift yönlü ölçülen tümör boyutunda \geq %25 azalma) görülmüştür. Kemoterapinin sonunda minimum 4 haftalık ara ve maksimum 7 haftalık ara ile ilerleme göstermeyen hastalara 7 haftalık orijinal rehberine göre radyoterapi verilmiştir. Kontrol kolundaki hastalara 5 gün için 100 mg/m^2 sisplatin (P) takiben 1000 mg/m^2 5-fluorourasil (F) verilmiştir. Bu rejim, 4 kür boyunca her üç haftada bir uygulanmıştır. 2 kür sonra en az minimum yanıt (çift

yönlü ölçülen tümör boyutunda > %25 azalma) görülmüştür. Kemoterapinin sonunda minimum 4 haftalık ara ve maksimum 7 haftalık ara ile ilerleme göstermeyen hastalara 7 haftalık orijinal rehberine göre radyoterapi (RT) verildi. Radyasyonla bölgesel tedavi, radyasyon tedavisinin geleneksel fraksiyonu ile ya da hızlandırılmış/hiperfraksiyonlu rejimi ile uygulanmıştır. Hızlandırılmış rejim için toplam 70Gy ve hiperfraksiyonlu şema için 74Gy önerilmiştir.

Radyasyondan önce ya da sonra kemoterapiyi takiben cerrahi işleme müsaade edilmiştir. TPF kolundaki hastalar, her bir kürün 5. gününde başlanarak 10 gün boyunca günde iki defa oral olarak 500 mg siprofloksasin ile proflaktik antibiyotik almıştır. Bu çalışmanın primer sonunda, progresyonsuz-sağ kalım (PFS), PF kolu ile karşılaştırıldığında TPF kolunda önemli derecede uzundur (toplam ortalama takip süresi 33.7 ay'dır). Ayrıca ortalama toplam sağ kalım, PF kolu ile karşılaştırıldığında TPF kolunda önemli derecede uzundur (mortalite riski %28 azalmıştır).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Dosetaksel beyaz ya da beyazımsı tozudur. Metanolde çözünür, etanol, aseton ve kloroformda serbestçe çözünür, suda çözünmez.

Dağılım:

Dosetakselin farmakokinetiği kanser hastalarında 20-115 mg/m² dozlarda faz I çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Dosetaksel'in kinetik profili doza bağlı değildir ve üç bölmeli farmakokinetik modele uygundur. Yarılanma süreleri α fazı için 4, β fazı için 36 ve γ fazı için 11.1 saattir. Bu son faz kısmen dosetakselin periferik kompartmanlardan yavaş çıkışına bağlıdır. 100 mg/m² dozun 1 saatlik infüzyonunu takiben, ortalama en yüksek plazma seviyesi 3.7 µg/ml ve buna uyan AUC 4.6 h. µg/ml 'dir. Toplam vücut klerensi ve sabit hal dağılım hacmi ortalama değerleri sırasıyla 21 L/h/m² ve 113 L'dir. Total vücut klerensinin bireyler arası farklılığı yaklaşık %50'dir. Dosetaksel %95'in üzerinde bir oranda proteine bağlanır.

Biyotransformasyon:

In vitro etkileşim çalışmaları ile dosetakselin CYP3A4 enzim sistemi ile metabolize edildiği ve sitokrom P450 3A4 ile inhibe edilen, indüklenen ya da metabolize edilen ilaçlarla aynı zamanda uygulanması ile metabolitlerinin modifiye olabildiği ortaya çıkarılmıştır.

Eliminasyon:

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

Kombinasyon tedavilerinin etkisi

Dosetaksel, doksorubisin ve siklofosamid birlikte uygulandığında farmakokinetikleri etkilenmemiştir.

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

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

DFUR'un farmakokinetiği üzerinde hiç etkisi olmadığını göstermiştir. Prednisonun dosetakselin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği

Yukarıda tanımlanan popülasyon farmakokinetik analizler, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği (AST ve/veya ALT normal üst limitin > 1.5 katı, alkalın fosfataz normal üst limitin > 2.5 katı) klinik kimyasal verilerle desteklenen hastalarda toplam vücut klerensinin, ortalama %27 azaldığını, sistemik etkileşimin (EAA) %38'lik artış ile sonuçlandığını göstermektedir.

Ancak bu ortalama önemli bir aralığı içermektedir ve böyle hastalarda doz ayarına gerek yoktur. Transaminaz ve alkalın fosfatazı anormal olan hastalar dosetaksel ile tedavi edilmemelidir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışılmamıştır.

Yaşın etkisi

Popülasyon farmakokinetik analizleri, 535 hastada 100 mg/m²'lik dosetaksel dozunu takiben yapılmıştır. Bu analizlerden elde edilen farmakokinetik parametreler, faz I çalışmasından elde edilenlere çok yakındır. Dosetaksel farmakokinetiği hastanın yaşı ve cinsiyeti ile değişmemiştir.

Sıvı retansiyonunun etkisi

Dosetakselin klerensi hafif ve orta şiddette sıvı retansiyonu olan hastalarda değişmemiştir. Ciddi sıvı retansiyonu olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır. Kombinasyon olarak kullanıldığında dosetaksel, doksorubisin klerensi ve doksorubisinolün (doksorubisinin bir metaboliti) plazma seviyesini etkilememiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Dosetakselin karsinojenik potansiyeli üzerinde çalışılmamıştır.

Dosetakselin farelerdeki *in vitro* mikronükleus testinin CHO-K₁ hücrelerindeki kromozom sapma testinin ve *in vivo* mikronükleus testinin mutajenik olduğu gösterilmiştir. Fakat dosetaksel, Ames testinde veya CHO/HGPRT gen mutasyon tayininde mutajeniteye sebep olmamıştır. Bu sonuçlar dosetakselin farmakolojik aktivitesi ile uyumludur.

Kemirici hayvan toksisitesi çalışmalarındaki testis üzerinde gözlenen yan etkiler, dosetakselin erkek fertilitasını azalttığını gösterir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Susuz sitrik asit

Saf etanol

Polysorbat 80

Saf etanol

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf Ömrü

Önerilen raf ömrü: 24 ay

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

Ön karışım çözeltisi tek kullanımlıktır.

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, dosetaksel içeren 1 adet tip I saydam cam flakon ve beraberinde çözücü içeren renksiz flakondan müteşekkil ambalajlardadır.

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

TADOCEL antineoplastik bir ajan olup, diğer potansiyel toksik bileşikler gibi TADOCEL çözeltilerinin manipasyonu ve hazırlanması sırasında dikkatli olunması gerekir. İşlem sırasında eldiven giyilmesi gerekmektedir. TADOCEL konsantre, ön karışım çözeltisi veya infüzyon çözeltisi deri ya da mukoza ile temas ettiği takdirde, derhal ve iyice su ve sabunla yıkanmalıdır.

İntravenöz uygulama için hazırlanması

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

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

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

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

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

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

b) İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması

Hasta için gerekli dozu elde etmek için birden fazla ön karışım flakonu gerekli olabilir. Mg cinsinden ifade edilmek üzere, hasta için gerekli doz esas alınarak, 10 mg/ml dosetaksel ihtiva

eden ön karışım, ucuna iğne takılı bir şırınga yardımıyla gerekli sayıda ön karışım flakonundan çekilir. Örneğin, 140 mg dosetaksel içeren bir doz için 14 ml dosetaksel ön karışım çözeltisi gerekli olacaktır.

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

Gerekli miktarda TADOCEL ön karışım çözeltisi 250 ml'lik %0.9 Sodyum klorür çözeltisi veya %5 Glikoz çözeltisi içeren infüzyon torbasına (PVC içermeyen) veya şişesine enjekte edilir. İnfüzyon torbası (PVC içermeyen) veya şişe elle döndürme hareketi ile karıştırılır.

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

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

İnfüzyon çözeltisi 25 °C'nin altında oda sıcaklığında 4 saat içinde kullanılmalıdır. Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : Actavis İlaçları A.Ş.

Adresi : Gültepe Mah. Harman Cad. Ali Kaya Sok. Polat İş Merkezi No:2 B Blok Kat:1-7-8
Levent-İSTANBUL

Tel : 0212 316 67 00

Faks : 0212 264 42 68

8. RUHSAT NUMARASI

131 / 79

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:11.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-