KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOCETER 80 mg/2 mL IV İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre ve Çözücü

Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

2 mL çözelti için

Etkin madde:
Dosetaksel 80 mg

Yardımcı madde:
Etanol (%96) 254.8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon Çözeltisi İçeren Flakon

Açık sarı renkli, viskoz çözelti

Çözücü, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

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

DOCETER trastuzumab ile kombinasyon halinde, öpere 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.

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

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

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

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

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

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

Over kanseri
DOCETER, epitelyal over kanserinin birinci basamak tedavisinde platin grubu ile kombine olarak kullanılır.
DOCETER platine sensitif veya platine refrakter nüks over kanserlerinde endikedir.

Baş-boyun kanseri
DOCETER lokal ileri evre, rekürren ve metastatik baş-boyun kanserlerinin tedavisinde endikedir.

Prostat kanseri
DOCETER prednison veya prednisolon ile kombine olarak hormona refrakter metastatik prostat kanseri olan hastaların tedavisinde endikedir.

Mide adenokarsinomu
DOCETER 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 DOCETER uygulamasından bir gün önce başlamak üzere, 3 gün süreyle günde 16 mg (günde iki defa 8 mg) deksametazon gibi, sadece oral kortikosteroidlerden oluşmalıdır (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hematolojik toksisite riskini azaltmak için profilaktik G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör) kullanılabilir.

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

DOCETER üç hafta arayla bir saatlik infüzyon şeklinde uygulanır.

Meme kanseri

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

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

- AC-DH (A: Adriamicin [doksorubisin]; C: siklofosfamid; D: DOCETER [dosetaksel]; H: Herceptin [TRASTUZUMAB]): AC (Siklus I - 4): doksorubisin (A) 60 mg/m^2, takiben siklofosfamid (C) 600 mg/m^2, üç hafta arayla (4 kür olarak) uygulanır. DH (Siklus 5 - 8): doksetaksel (D) 100 mg/m^2 üç hafta arayla, (4 kür olarak) uygulanır ve aşağıdaki progama göre haftada bir trastuzumab (H) uygulanır:

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

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

2. Gün: dosetaksel 100 mg/m^2

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 18WS1R0RGBDEH Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

-Siklus 6-8:

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

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

8. siklusun l. gününden üç hafta sonra: üç hafta arayla trastuzumab 6 mg/kg verilir.

Trastuzumab toplam olarak 1 yıl süreyle uygulanır.

- DCH (D: DOCETER [dosetaksel]; C: karboplatin; H: Herceptin [TRASTUZUMAB]): DCH (Siklus I - 6): dosetaksel (D) 75 mg/m^2, dozda ve karboplatin (C) Eğri Altındaki Alan (EAA) 6 mg/ml/dak. olduğunda, üç hafta arayla uygulanır ve aşağıdaki programa göre haftada bir trastuzumab (H) uygulanır:

- Siklus 1:

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

2. Gün: dosetaksel 75 mg/m^2 ve karboplatin Eğri Altındaki Alan (EAA) 6 mg/ml/dak. olacak şekilde 8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

-Siklus2-6:

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

8. ve 15. günler: trastuzumab 2 mg/kg

6. siklusun 1. gününden üç hafta sonra: üç hafta arayla trastuzumab 6 mg/kg verilir.

Trastuzumab toplam olarak 1 yıllık süreyle uygulanır.

Lokal olarak ilerlemiş ya da metastatik meme kanseri olan hastalar için tavsiye edilen DOCETER 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

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

Baş ve boyun kanseri

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

Prostat kanseri

Tavsiye edilen DOCETER 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 12A5653,0C38Q6MRZmxXQ3NRzmkAM1FY Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Tedavi sırasında doz ayarı:

Genel

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

DOCETER tedavisi sırasında febril nötropeni, ağır nötropeni (bir haftadan fazla bir süreyle nötrofil <500 hücre/mm^3), ağır veya kümülatif deri reaksiyonları veya ciddi periferik nöropati görülen hastalarda DOCETER 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: DOCETER [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 DOCETER 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.

Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan adjuvan tedavi olarak AC-DH veya DCH alan hastalarda febril nötropeni episodu veya infeksiyon yaşanması durumunda, bu hastaların sonraki sikluslarda profilaktik olarak G-CSF alması gerekir. İkinci bir febril nötropeni veya enfeksiyon episodu için hastaların profilaktik G-CSF kullanmaya devam etmesi ve DOCETER dozunun (AC-DH rejiminde) 100 mg /m^2'den 75 mg/m^2'ye: (DCH rejiminde) 75 mg /m^2'den 60 mg/m^2'ye düşürülmesi gerekir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 12Y5653KRQ83Q3MGZMXQSHRZMXXMGY Belge Talep Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Tedavi rejimine bağlı olarak 3 veya 4. Derece stomatit oluşan hastalarda dozun (AC-DH rejiminde) 100 mg /m^2'den 75 mg/m^2'ye; (DCH rejiminde) 75 mg/m^2'den 60 mg/m^2'ye düşürülmesi gerekir.

Sisplatin ile kombinasyonda

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

Kapesitabin ile kombinasyonda

- Dosetaksel ile kombine edildiğinde kapesitabin doz modifikasyonları için kapasitabinin kısa ürün bilgilerine bakınız.
- Bir sonraki DOCETER/kapesitabin tedavisi sırasında 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 DOCETER 55 mg/m^2 ile devam ediniz.
- Daha sonra görülen herhangi bir toksisite ya da herhangi bir Derece 4 toksisite için, DOCETER dozunu 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/m^2'den

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

60 mg/m^2'ye azaltılmalıdır. Daha sonra komplike nötropeni epizodlarının görülmesi gelmesi 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 ulaşıncaya 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 DOCETER ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal toksisiteler için önerilen doz değişiklikleri:

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

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

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

Uygulama şekli

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Tek ajan olarak, 100 mg/m^2 dozda dosetaksel ile elde edilen farmakokinetik verilere dayanarak, transaminaz değerleri (ALT ve/veya AST) normal aralığın üst

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZWFTS2L0RG82O3NRZk xQ3NRZmiXM0Fd Belge Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck

sınırının 1.5 katından daha yüksek olan, beraberinde alkalen fosfataz düzeyi normal aralığının üst sınırının 2.5 katından daha yüksek olan hastalara önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m^2'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 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 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 popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda DOCETER'in nazofaringeal karsinomadaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. DOCETER'in meme kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat kanseri, gastrik karsinoma ve Tip II ve III az diferansiye nasofaringeal karsinoma dışındaki baş-boyun kanserinde pediyatrik popülasyonda kullanımı yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetiği esas alınarak yaşlılarda 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

DOCETER veya polisorbat 80 ile formüle edilen diğer ilaçlara karşı hipersensitivite reaksiyonları göstermiş olan hastalarda DOCETER kontrendikedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Hematolojik etkiler:

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

Dosetaksel tedavisi sırasında karşılaşılan ağır nötropeni vakalarında (<500 hücre/mm^3, 7 gün veya daha fazla süre içinde) doz azaltılmasına gidilmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 hastalannda nötropeni komplikasyonlan (febril nötropeni, uzamış nötropeni veya nötropenik enfeksiyon) riskini hafifletmek için primer G-GSF profilaksisi düşünülmelidir. DAC alan hastalar yakından izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.8 istenmeyen etkiler).

Hipersensitivite reaksiyonları:

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

Deri reaksiyonları:

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

Sıvı retansiyonu:

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

Solunumla ilgili durumlar:

Ölümle sonuçlanabilen akut solunum sıkıntısı sendromu, interstisyel pnömoni/pnömonitis, interstisyel akciğer hastalığı, akciğer fibrozu ve solunum

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

yetrnezliği bildirilmiştir. Eşzamanlı radyoterapi uygulanan hastalarda radyasyon pnömonisi olguları bildirilmiştir.

Yeni akciğer semptomlarının görülmesi veya mevcut akciğer semptomlarında kötüleşme olması halinde, hasta yakından takip edilmeli, hızla incelemeye alınmalı ve gerektiği şekilde tedavi edilmelidir. Tam 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 sınırı'nın 1.5 katından daha yüksek ve beraberinde serum alkalen fosfataz düzeyleri normal değerlerin üst sınırı'nın 2.5 katından daha yüksek olan hastalara uygulandığında, sepsis de dahil sebeplerle toksik ölüm, ölümcül olabilecek gastrointestinal hemoraji, febril nötropeni, enfeksiyonlar, trombositopeni, stomatit ve asteni gibi ciddi yan etkilerin insidansı artmaktadır. Bu nedenle karaciğer fonksiyon test (KFT) sonuçları yüksek olan hastalarda önerilen dosetaksel dozu 75 mg/m² olmalı ve KFT'leri başlangıçta ve her kür öncesi ölçülmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Serum bilirubin düzeyi normal değerin 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 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Sinir sistemi:

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

Kardiyak toksisite:

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

Trastuzumab ile kombinasyon halinde DOCETER tedavisi uygulanacak hastalar yakından takip edilmelidir. 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.

Göz hastalıkları:

Diğer taksanlarla olduğu gibi, dosetakselle tedavi edilen hastalarda da sistoid maküler ödem bildirilmiştir. Görme bozukluğu gelişen hastalar derhal tam göz muayenesi yapılmalıdır. Sistoid maküler ödem tanısı konması halinde, dosetaksel tedavisine hemen son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Diğer:

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

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde kullanım için ek uyarılar

Komplike 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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).

Lösemi

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

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

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

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

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 ≥%10 daha yüksek oranlarda görülmüştür. Ateş, diyare, anoreksi ve periferik ödem insidansı 75 yaş veya üzerindeki hastalarda 65 yaşın altındaki hastalara kıyasla ≥%10 daha yüksek oranda görülmüştür.

Mide kanseri araştırmasında sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel ile tedavi edilen 300 hastadan (çalışmanın faz III bölümünde 221 hasta

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 12W3653K0RC38Q3MGZMXQSVHGZMXXM0FJ Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 ≥ %10 daha yüksek oranlarda meydana gelmiştir: letarji, stomatit, nötropenik enfeksiyon. DCF ile tedavi edilen yaşlı hastalar yakından izlenmelidir.

Bu tıbbi ürün çözücüsü %12.7 (a/a) etanolü su içerisinde % 96 (h/h) oranında içerir.

Uyarı gerektiren miktarda alkol içermemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn 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 DOCETER ve bu ilaçlar aynı anda uygulandıklarında dikkatli olunmalıdır.

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

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Ritonavirle kombine olarak kullanıldığında, dosetaksel toksisitesinde bir artışla uyumlu klinik olgular bildirilmiştir. Bu etkileşim, dosetakselin metabolizmasında rol oynayan başlıca izoenzim olan CYP3A4'ün ritonavir ile inhibisyonuyla ilişkilidir. 7 hastada ketokonazolle yapılan farmakokinetik bir çalışmanın verilerine dayanarak, azol grubu antifungaller, ritonavir ve bazı makrolidler (klaritromisin, telitromisin) gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle kombine uygulamanın gerektiği hastalarda, dosetaksel dozunun %50 oranında azaltılması düşünülmelidir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potensiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon metodu kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW3653k0RG85Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dosetakselin araç ve makine kullanımı üzerine yapılmış araştırma yoktur.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Adjuvan meme kanseri

- Doksorubisin ve siklofosfamid ile kombinasyon halinde dosetaksel alan 1276 hasta (TAX 316 çalışmasında 744 hasta ve GEICAM 9085 araştırmasında 532 hasta (klinik açıdan önemli tedaviyle ilişkili istenmeyen etkiler sunulmaktadır).
- Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan, doksorubisin ve siklofosfamid alan ve arkasından trastuzamab ile kombine dosetaksel uygulanan (AC-DH) 1068 hasta
- Opere edilebilir meme kanseri olan ve tümörlerinde aşırı HER2 ekspresyonu olan, trastuzamab ile kombine olarak dosetaksel ve karboplatin (DCH) alan 1056 hasta

Metastatik meme kanseri

- Doksorubisin ile kombine dosetaksel alan 258 hasta
- Tek ajan olarak 100 mg/m^2 dozda dosetaksel alan 1312 hasta
- Trastuzumab ile kombinasyon halinde dosetaksel ile tedavi edilen 92 hasta
- Kapesitabin ile kombinasyon halinde dosetaksel alan 255 hasta.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

- Tek ajan olarak 75 mg/m^2 dozda dosetaksel alan 121 hasta
- Sisplatin ile kombinasyon halinde dosetaksel alan 406 hasta.

Prostat kanseri

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

Mide adenokarsinomu

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel alan 300 hasta (221 hasta çalışmanın faz III bölümünde ve 79 hasta çalışmanın faz II bölümünde) hasta (tedaviyle ilişkili, klinik açıdan önemli advers olaylar sunulmuştur).

Baş ve boyun kanseri

Sisplatin ve 5-florourasil ile kombinasyon halinde dosetaksel alan 174 baş ve 251 boyun kanseri hastası (tedaviyle ilişkili, klinik olarak önemli istenmeyen olaylar sunulmuştur).

Bu reaksiyonlar NCI Ortak 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 (≥ 1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000, <1/100); nadir (≥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 nötropeninin(<500 hücre/mm^3) 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 (≥ % 5) tedaviyle ilişkili istenmeyen etkiler sunulmaktadır. (bkz. kapesitabin ürün özellikleri özeti)

Bildirilen istenmeyen etkiler:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Deri ve deri altı 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. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Ciddi tırnak reaksiyonları hipo- veya hiperpigmentasyon ve bazen ağrı ve onikoliz ile birlikte görülmüştür.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

İnfüzyon yeri reaksiyonları genelikle hafif olup, hiperpigmantasyon, enflamasyon, deride kuruluk ve kızarma, filebit ve ekstravazasyon 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. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

- Dosetaksel 100 mg/m^2 tek ajan

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen Etkiler ≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler ≥ l/100 ila < l/10**	**Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥ 1/1000 ila < l/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 bozuklukları	Nötropeni (G4: %76.4); Anemi (G3/4: %8.9); Febril nötropeni	Trombositopeni (G4: % 0.2)	
İmmün sistem bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4:% 5.3)		
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi		
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyusal nöropati (G3: %4.1); Periferik motor nöropati (G3/4: %4); Tat alma duyusunda bozukluk (ağır % 0.07)		
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (ağır G3/4: %0.7)	Kardiyak yetmezlik
Vasküler bozukluklar		Hipotansiyon; Hipertansiyon Hemoraji	

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: G3/4 trombositopeni ile bağıntılı kanama episodları.

Sinir sistemi hastalıkları

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

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda ortalama kümülatif doz 1000 mg/ m^2, 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 8l8.9 mg/m^2 ve 489.7 mg/ m^2). Ancak tedavinin daha erken aşamalarında sıvı retansiyonu meydana gelen vakalar da bildirilmiştir.

- Dosetaksel 75 mg/m^2 tek ajan:

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen Etkiler ≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler ≥ l/100 ila < l/10**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar (G3/4: %5)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: %54.2); Anemi (G3/4: %10.8); Trombositopeni (G4: %1.7)	Febril nötropeni
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (ağır değil)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyusal nöropati (G3/4: %0.8);	Periferik motor nöropati (G3/4: %2.5)
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (ağır değil)
Vasküler bozukluklar		Hipotansiyon;
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: % 3.3); Stomatit (G3/4:% 1.7); Kusma (G3/4: % 0.8). Diyare (G3/4: % 1.7);	Konstipasyon
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Deri reaksiyonları (G3/4: % 0.8);	Tırnakta değişiklikler (ağır % 0.8)
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (ağır % 12.4); Sıvı tutulması (ağır:% 0.8); Ağrı.	
Laboratuvar bulguları		G3/4 kan bilirubin artışı (<%2);

- Dosetaksel 75 mg/m^2 doksorubisin ile kombine olarak

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen etkiler** **≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler** **≥ l/100 ila < l/10**	**Yaygın olmayan istenmeyen etkiler** **≥ 1/1000 ila < l/100**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar (G3/4: %7.8)		
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: %91.7); Anemi (G3/4: %9.4); Febril nötropeni; Trombositopeni (G4: %0.8)		
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4:% 1.2)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		Anoreksi	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyusal nöropati (G3: %0.4)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0.4)	
Kardiyovasküler bozukluklar		Kardiyak yetmezlik; Aritmi (ağır değil)	
Vasküler bozukluklar			Hipotansiyon
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: % 5); Stomatit (G3/4:% 7.8); Diyare (G3/4: % 6.2); Kusma (G3/4: % 5); Konstipasyon		
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnakta değişiklikler (ağır % 0.4). Deri reaksiyonları (ağır değil)		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik		Miyalji	

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

bozuklukları			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	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).

- Dosetaksel 75 mg/m^2 ve sisplatin kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen etkiler** **≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler** **≥ l/100 ila < l/10**	**Yaygın olmayan istenmeyen etkiler** **≥ 1/1000 ila < l/100**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyonlar (G3/4: %5.7)		
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G4: %51.5); Anemi (G3/4: %6.9); Trombositopeni (G4: %0.5)	Febril nötropeni	
İmmün sistem bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: % 2.5)		
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi		
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyusal nöropati (G3: %3.7); Periferik motor nöropati (G3/4: %2)		
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (G3/4: % 0.7)	Kalp yetmezliği
Vasküler bozukluklar		Hipotansiyon (G3/4:%0.7)	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: % 9.6); Kusma (G3/4: % 7.6) Diyare (G3/4: % 6.4) Stomatit (G3/4: % 2);	Konstipasyon	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi; Tırnakta değişiklikler (ağır % 0.7)		

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	Deri reaksiyonları (G3/4: % 0.2)		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (ağır % 0.5)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (ağır % 9.9); Sıvı tutulması (ağır:% 0.7); Ateş (G3/4: % 1.2)	İnfüzyon yeri reaksiyonu; 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 alkalin fosfataz artışı (% 0.3)

- Dosetaksel 100 mg/m^2 ve trastuzumab kombinasyonu

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

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

bölgesine ilişkin bozukluklar	Mukoza enflamasyonu; Ağrı; İnfluenza benzeri hastalık; Göğüs ağrısı; Titremeler	
Laboratuvar bulguları	Kilo artışı	

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/m^2'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.

- Dosetaksel 75 mg/m^2 ve kapesitabin kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen Etkiler ≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler ≥ l/100 ila < l/10**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Oral kandidiyazis (G3/4: <%1)
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G3/4: %63); Anemi (G3/4: %10)	Trombositopeni (G3/4: %3)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: %1); İştah azalması	Dehidratasyon (G3/4: %2)
Sinir sistemi bozuklukları	Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: < %1); Parestezi (G3/4: < %1)	Baş dönmesi; Baş ağrısı (G3/4: %1); Periferik nöropati

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Göz bozuklukları	Gözyaşı salgısında artış	
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Boğaz ağrısı (G3/4: %2)	Dispne (%7; G3/4: %1); Öksürük (G3/4: <%1); Epistaksis (G3/4:< %1).
Gastrointestinal bozukluklar	Stomatit (G3/4:% 18); Diyare (G3/4: % 14); Bulantı (G3/4: % 6); Kusma (G3/4: % 4); Konstipasyon (G3/4: % 1); Abdominal ağrı (G3/4: %2); Dispepsi	Üst abdominal ağrı; Ağız kuruluğu
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	El-ayak sendromu (G3/4: %24); Alopesi (G3/4: %6); Tırnak bozuklukları (G3/4: % 2).	Dermatit; Eritematöz döküntü (G3/4: <%1); Tırnakta renk bozukluğu; Onikoliz (G3/4: %1).
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4: %2); Artralji (G3/4: %1)	Ekstremitede ağrı (G3/4: <%1); Sırt ağrısı (G3/4: %1).
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Asteni (G3/4: %3); Pireksi (G3/4: %1); Bitkinlik/Zayıflık (G3/4: %5); Periferik ödem (G3/4: %1)	Letarji; Ağrı
Laboratuvar bulguları		Kilo kaybı G3/4 kan bilirubin artışı (<%9)

- Dosetaksel 75 mg/m^2 ve prednison veya prednisolon kombinasyonu

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen Etkiler ≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler ≥ l/100 ila < l/10**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: % 3.3)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G3/4: %3 2); Anemi (G3/4: % 4.9)	Trombositopeni (G3/4: %3)
İmmun sistem bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4: % 0.6)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: % 0.6)	

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyusal nöropati (G3/4: %1.2); Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: %0)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0)
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0.6)
Kardiyak bozukluklar		Kardiyak sol ventrikül fonksiyonunda azalma (G3/4: %0.3).
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar		Epistaksis (G3/4: %0) Dispne (G3/4: %0.6); Öksürük (G3/4: %0).
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: % 2.4); Diyare (G3/4: % 1.2); Stomatit/Farenjit (G3/4:% 0.9); Kusma (G3/4: % 1.2);	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4: %6); Tırnak bozukluğu (ağır değil)	Pul pul döküntü (G3/4: <%0.3)
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Artralji (G3/4: %0.3); Miyalji (G3/4: %0.3)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Bitkinlik (G3/4: %3.9); Sıvı tutulması (ağır % 0.6)	

- Nod pozitif (TAX 316) ve nod negatif (GEICAM 9805) meme kanseri hastalarında Dosetaksel 75 mg/m^2, doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonunun adjuvan kullanımı (havuz analiz verileri)

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler ≥ l/100 ila < l/10**	**Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥ 1/1000 ila < l/100**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %2.4); Nötropenik enfeksiyon (G3/4: %2.6)		
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: %3); Nötropeni (G3/4: %59.2); Trombositopeni (G3/4: %1.6); Febril nötropeni (G3/4:		

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	Geçerli değil)		
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4:% 0.6)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: % 1.5)		
Sinir sistemi bozuklukları	Tat alma duyusunda bozukluk (G3/4: %0.6); Periferik duyusal nöropati (G3/4: <%0.1)	Periferik motor nöropati (G3/4: %0);	Senkop (G3/4: %0) Nörotoksisite (G3/4: %0) Uyku hali (G3/4: %0)
Göz bozuklukları	Konjunktivit (G3/4: <% 0.1)	Göz yaşı salgısında artış (G3/4: <%0.1);	
Kardiyovasküler bozukluklar		Aritmi (G3/4: % 0.2)	
Vasküler bozukluklar	Sıcak basması (G3/4: %0.5)	Hipotansiyon (G3/4: % 0) Flebit (G3/4: %0)	Lenfödem (G3/4: %0)
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar		Öksürük (G3/4: %0)	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: % 5.0); Stomatit (G3/4: % 6.0); Kusma (G3/4: % 4.2); Diyare (G3/4: % 3.4); Konstipasyon (G3/4: %0.5)	Abdominal ağrı (G3/4: %0.4)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4:< %0.1); Deri bozuklukları (G3/4: % 0.6) Tırnak bozuklukları (G3/4:% 0.4)		
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4:% 0.7) Artralji (G3/4:% 0.2)		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Amenore (G3/4: Geçerli değil)		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine	Asteni (G3/4:% 10); Ateş (G3/4:Geçerli değil);		

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ilişkin bozukluklar	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/m^2, doksorubisin ve siklofosfamid kombinasyonunun adjuvan kullanımına bağlı bazı advers etkilerle ilgili açıklamalar:

Sinir sistemi hastalıkları

Nod pozitif meme kanseri çalışmasında (TAX316) kemoterapinin sonunda periferik duyusal nöropatisi olan 84 hastanın 10'unda periferik duyusal nöropatinin takip döneminde devam ettiği gözlenmiştir.

Kardiyak hastalıklar

TAX3I6 çalışmasında, DAC grubunda 26 hastada (%3.5) ve FAC grubunda 17 hastada (%2.3) koniestif kalp yetmezliği ortaya çıkmıştır. Her iki grupta da bir hasta hariç diğer tüm hastalarda, KKY tanısı tedavi döneminden 30 gün sonra konulmuştur. DAC grubunda 2 hasta ve FAC grubunda 4 hasta kalp yetmezliği nedeniyle ölmüştür.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

TAX 316 çalışmasında 687 DAC hastasında ve 645 FAC hastasında, kemoterapiyi izleyen takip döneminde devam eden alopesi bildirilmiştir.
Takip döneminin sonunda, alopesinin 29 DAC hastasında (%4.2) ve 16 FAC hastasında (% 2.4) devam ettiği gözlenmiştir.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

TAX316 çalışmasında kemoterapinin sonunda amenoresi olan 202 hastanın l2l'inde amenorenin devam ettiği gözlenmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

TAX 316 çalışmasında, DAC grubunda kemoterapinin sonunda periferik ödemi olan 119, hastadan l9'unda, FAC grubunda periferik ödemi olan 23 hastadan 4'ünde takip döneminde periferik ödemin devam ettiği gözlemlenmiştir; öte

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

yandan GEICAM 9805 çalışmasında kemoterapinin sonunda lenfödemli olan 5 hastadan 4'ünde lenfödemin devam ettiği gözlemlenmiştir.

Akut lösemi / Miyelodisplastik sendrom

TAX 3l6 çalışmasında l0 yıllık takip dönemi sonrasında, 744 DAC hastasının 4'ünde ve 736 FAC hastasının l'inde akut lösemi bildirilmiştir. Miyelodisplastik sendrom ise,744 DAC hastasının 2'sinde ve 736 FAC hastasının l'inde bildirilmiştir.

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

Nötropenik komplikasyonlar

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

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

	Primer G-CSF profilaksisi almavanlar (n=l1l) n (%)	Primer G-CSF profilaksisi alanlar (n=421) n (%)
Nötropeni (Derece 4)	104 (93.7)	136 (32.1)
Febril nötropeni	28 (25.2)	23 (5.5)
Nötropenik enfeksiyon	14 (12.6)	21 (5.0)
Nötropenik enfeksiyon (Derece 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)

- Doksorubisin ve siklofosfamid uygulamasının arkasından Dosetaksel ile trastuzumab kombinasyonun uygulanması olarak

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen Etkiler ≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler ≥ l/100 ila < l/10**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nötropenisiz enfeksiyon; Enfeksiyon (G3/4: % 1.9)	Nötropenik enfeksiyon (G3/4:% 9.2); Rinit (G3/4: % 0.1); Mutlak Nötrofil sayısı (ANC) Bilinmeyen enfeksiyon (G3/4: % 5.5)
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: % 3.2); Nötropeni (G3/4: %71.3); Trombositopeni (G3/4: %1.2); Febril nötropeni (G3/4: %10.9)	
Bağışıklık sistemi bozuklukları		Hipersensitivite (G3/4: % 1.4)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: % 1.9)	
Psikiyatrik bozukluklar	İnsomnia (G3/4: %0.1)	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyusal nöropati (G3/4: %1.9); Tat alma bozukluğu, Baş ağrısı (G3/4: %0.6)	Baş dönmesi (G3/4: %0.7); Periferik motor nöropati (G3/4: %0.4)
Göz bozuklukları	Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0.3)	Konjunktivit
Kardiyak bozukluklar		Sol ventrikül disfonksiyonu (G3/4: %0.5); Çarpıntı; Sinüs taşikardisi
Vasküler bozukluklar	Ateş basması	
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne (G3/4: %1.5)	Epistaksis; Öksürük (G3/4: %0.2)
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: % 5.3); Stomatit (G3/4:% 3.0); Kusma (G3/4: % 6.4); Diyare (G3/4: % 5.1); Konstipasyon (G3/4: %0.9);	

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	Dispepsi (G3/4: %0.3); Abdominal ağrı (G3/4: %0.4)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi Tırnak bozuklukları; Pul pul döküntü (G3/4: %1.3)	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (G3/4: %1.4); Deri kuruluğu
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4: %4.9); Artralji (G3/4: %3.0)	Kemik ağrısı (G3/4: %0.4)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Adet kanaması düzensizliği (G3/4: %19.9)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Halsizlik (G3/4: %6.6); Sıvı retansiyonu (G3/4: %1.5); Ateş (G3/4: %0.4)	Ağrı (G3/4: %0.4); Titreme; Enjeksiyon yerinde reaksiyon (G3/4: %1.4)
Laboratuvar bulguları	Kan beyaz küre sayısının azalması (G3/4: %60.2); ALT artışı (G3/4: %1.8); AST artışı (G3/4: %0.8); Kanda alkalen fosfataz yükselmesi (G3/4: %0.3); Vücut ağırlığının artışı (G3/4: %0.3)	Kanda kreatinin yükselmesi (G3/4: %0.5); Vücut ağırlığının azalması; Kanda bilirubin artışı (G3/4: %0.4)

Kardiyak hastalıklar

AC-DH alan kolda tüm semptomatik kardiyak olayların 3 yıllık kümülatif insidansı %2.36 idi. (AC-D alan karşılaştırma kolunda ise %0.52 idi. Bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler) AC-DH alan koldaki KKY olaylarının (Derece 3 veya 4) 3 yıllık kümülatif insidansı %1.9 idi. (AC-D alan karşılaştırma kolunda ise %0.3 idi).

- Dosetaksel trastuzumab ve karboplatin ile kombine olarak

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen Etkiler ≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler ≥ l/100 ila < l/10**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Nötropenisiz enfeksiyon (G3/4:%1.5); Nötropenik enfeksiyon (G3/4:% 7.7); Rinit; Mutlak Nötrofil sayısı (ANC) Bilinmeyen enfeksiyon (G3/4: % 3.6)
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: % 5.8); Nötropeni (G3/4: %65.9); Trombositopeni (G3/4: %5.4);	Febril nötropeni (G3/4: %9.8)
Bağışıklık sistemi bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: % 2.5)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: % 0.5)	
Psikiyatrik bozukluklar		İnsomnia
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyusal nöropati (G3/4: %0.6); Tat alma bozukluğu, Baş ağrısı (G3/4: %0.3)	Baş dönmesi (G3/4: %0.4); Periferik motor nöropati (G3/4: %0.3)
Göz bozuklukları	Gözyaşı salgısında artış	Konjunktivit
Kardiyak bozukluklar		Çarpıntı; Sinüs taşikardisi; Sol ventrikül disfonksiyonu (G3/4: %0.1);
Vasküler bozukluklar	Ateş basması	Hipotansiyon (G3/4: %0.2)
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	Dispne (G3/4: %1.7)	Epistaksis (G3/4: %0.4) Öksürük
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: % 4.6); Diyare (G3/4: % 4.9); Stomatit (G3/4:% 1.4); Kusma (G3/4: % 3.0); Konstipasyon (G3/4: %0.6); Dispepsi (G3/4: %0.4);	Ağız kuruluğu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

	Abdominal ağrı (G3/4: %0.5)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi Tırnak bozuklukları; Pul pul döküntü (G3/4: %0.4)	Deri kuruluğu; Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Miyalji (G3/4: %1.4); Artralji (G3/4: %1.0)	Kemik ağrısı (G3/4: %0.1)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Adet kanaması düzensizliği (G3/4: %21.4)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Halsizlik (G3/4: %6.9); Sıvı retansiyonu (G3/4: %1.4);	Ateş (G3/4: %0.3); Enjeksiyon yerinde reaksiyon (G3/4: %0.2); Ağrı; Titreme
Laboratuvar bulguları	Kan beyaz küre sayısının azalması (G3/4: %48.0); ALT artışı (G3/4: %2.4); AST artışı (G3/4: %1.0); Kanda alkalen fosfataz yükselmesi (G3/4: %0.3); Vücut ağırlığının artışı (G3/4: %0.2)	Kanda kreatinin yükselmesi (G3/4: %0.6); Kanda bilirubin artışı (G3/4: %0.4); Vücut ağırlığının azalması (G3/4: %0.1)

Kardiyak hastalıklar

DCH alan kolda tüm semptomatik kardiyak olayların 3 yıllık kümülatif insidansı % 1.16 idi. (AC-D alan karşılaştırma kolunda ise % 0.52 idi. Bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler) DCH alan koldaki KKY olaylarının (Derece 3 veya 4) 3 yıllık kümülatif insidansı %0.4 idi. (AC-D alan karşılaştırma kolunda ise %0.3 idi).

- Mide adenokarsinomu için Dosetaksel 75 mg/m^2 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	Nötropenik enfeksiyon	

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: % 11.7)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Anemi (G3/4: % 20.9); Nötropeni (G3/4: %83.2); Trombositopeni (G3/4: %8.8); Febril nötropeni	
İmmün sistem bozuklukları	Hipersensitivite (G3/4: % 1.7)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: % 11.7)	
Sinir sistemi bozuklukları	Periferik duyusal nöropati (G3/4: %8.7)	Baş dönmesi (G3/4: %2.3); Periferik motor nöropati (G3/4: %1.3)
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısında artış (G3/4: %0)
Kulak ve iç kulak bozuklukları		Duyma bozuklukları (G3/4: %0)
Kardiyak bozukluklar		Aritmi (G3/4: % 1.0);
Gastrointestinal bozukluklar	Diyare (G3/4: % 19.7); Bulantı (G3/4: % 16); Stomatit (G3/4:% 23.7); Kusma (G3/4: % 14.3);	Konstipasyon (G3/4: %1.0); Gastrointestinal ağrı (G3/4: %1.0) Özofajit/disfaji/odinofaji (%8.0, G3/4: %0.7)
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4: %4.0);	Pul pul kaşıntılı kızarıklık (G3/4: %0.7); Tırnak bozuklukları (G3/4: %0.7); Deri soyulması (G3/4: %0)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Letarji (G3/4: %19.0); Ateş (G3/4: %2.3); Sıvı tutulması (ağır/yaşamı tehdit edici %1)	

Kan ve 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).

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Baş ve boyun kanserinde Dosetaksel 75 mg/m^2 ile sisplatin ve 5-florourasil kombinasyonu

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

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen etkiler ≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler ≥ l/100 ila < l/10**	**Yaygın olmayan istenmeyen etkiler ≥ 1/1000 ila < l/100**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon (G3/4: %6.3) Nötropenik enfeksiyon		
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar		Kanser ağrısı (G3/4: %0.6)	
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları	Nötropeni (G3/4: %76.3); Anemi (G3/4: %9.2); Trombositopeni (G3/4: %5.2);	Febril nötropeni	
İmmün sistem bozuklukları		Hipersensitivite (ağır değil)	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: % 0.6)		
Sinir sistemi bozuklukları	Tat /koku alma bozukluğu; Periferik duyusal nöropati (G3: %0.6)	Baş dönmesi	
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısının artışı Konjunktivit	
Kulak ve iç kulak bozuklukları		İşitme bozukluğu	
Kardiyak bozukluklar		Miyokard iskemisi (G3/4: %1.7)	Aritmi (G3/4: % 0.6)
Vasküler bozukluklar		Venöz bozukluk (G3/4: %0.6)	
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: % 0.6); Stomatit (G3/4: % 4.0); Diyare (G3/4: % 2.9); Kusma (G3/4: % 0.6);	Konstipasyon; Özofajit/disfaji,odinofaji (G3/4: %0.6); Abdominal ağrı;	

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

		Dispepsi; Gastrointestinal kanama (G3/4: %0.6)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4: %10.9);	Kaşıntılı kızarıklık; Deri kuruluğu; Deride soyulma (G3/4:% 0.6)	
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji (G3/4:% 0.6)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Letarji (G3/4:% 3.4); Pireksi (G3/4: %0.6); Sıvı tutulması; Ödem:		
Laboratuvar bulguları		Kilo artışı	

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

MedDRA Sistemi Organ sınıflandırılması	**Çok yaygın istenmeyen etkiler** **≥ l/10**	**Yaygın istenmeyen etkiler** **≥ l/100 ila < l/10**	**Yaygın olmayan istenmeyen etkiler** **≥ 1/1000 ila < l/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 bozuklukları	Nötropeni (G3/4: %83.5); Anemi (G3/4: %12.4); Trombositopeni (G3/4: %4.0); Febril nötropeni		
İmmün sistem bozuklukları			Hipersensitivite
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Anoreksi (G3/4: % 12.0)		

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Sinir sistemi bozuklukları	Tat /koku alma bozukluğu (G3/4: %0.4); Periferik duyusal nöropati (G3/4: %1.2)	Baş dönmesi (G3/4: %2.0) Periferik motor nöropati (G3/4: %0.4)	
Göz bozuklukları		Gözyaşı salgısının artışı	Konjunktivit
Kulak ve iç kulak bozuklukları	İşitme bozukluğu (G3/4: %1.2)		
Kardiyak bozukluklar		Aritmi (G3/4: % 2.0)	Miyokard iskemisi
Vasküler bozukluklar			Venöz bozukluk
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (G3/4: % 13.9); Stomatit (G3/4: % 20.7); Kusma (G3/4: % 8.4); Diyare (G3/4: % 6.8); Özofajit/disfaji,odinofaji (G3/4: %12.0); Konstipasyon (G3/4: %0.4)	Dispepsi (G3/4: % 0.8); Gastrointestinal ağrı (G3/4: %1.2) Gastrointestinal kanama (G3/4: %0.4)	
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları	Alopesi (G3/4: %4.0); Kaşıntılı deri döküntüsü	Deri kuruluğu; Pul pul dökülme	
İskelet-kas sistemi, bağ dokusu ve kemik bozuklukları		Miyalji (G3/4:% 0.4)	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar	Letarji (G3/4:% 4.0); Pireksi (G3/4: %3.6); Sıvı tutulması (G3/4: %1.2); Ödem (G3/4: %1.2)		
Laboratuvar bulguları	Kilo azalması		Kilo artışı

Pazarlama-sonrası deneyim

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bazen ölümcül olan anaflaktik şok vakaları rapor edilmiştir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Göz hastalıkları

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

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

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek olarak miyokard infarktüsü vakaları bildirilmiştir.

Vasküler hastalıklar

Seyrek olarak venöz tromboembolik olaylar bildirilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Kulak ve iç kulak hastalıkları

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Akut solunum güçlüğü sendromu ve interstisyel pnömoni/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 hastahklar

Gastrointestinal olayların ender bir sonucu olarak dehidratasyon, gasrointestinal perforasyon, iskemik kolit, kolit ve nötropenik enterokolit bildirilmiştir. **Seyrek** olarak ileus ve barsak obstrüksiyonu olguları bildirilmiştir.

Hepato-biliyer hastalıklar

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

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Dosetaksel ile **çok seyrek** olarak erythema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi kutanöz lupus eritematozus ve büllü eritem olguları bildirilmiştir.

Bazı durumlarda eşlik eden faktörlerin bu etkilerin gelişmesine katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür. Dosetaksel ile skloderma benzeri değişiklikler periferik lenfödemden önce meydana geldiği rapor edilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56SOKKC8QCHN Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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. DOCETER aşırı dozu için bilinen bir antidot yoktur. Aşırı doz verilmesi halinde, hasta hayati fonksiyonlarının yakından izlenebileceği ve gerektiğinde destek tedavinin uygulanabileceği özel bir ünitede 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 yaşamsal mitotik hücresel fonksiyonlar için gerekli olan mikrotübüler ağı bozmak suretiyle etki yaptığı *in vitro* olarak gösterilmiş olan bir antineoplastik ajandır. Dosetaksel tubulinin, stabil mikrotübüller olarak toplanmasını teşvik ederken aynı zamanda bunların dağılmasını da inhibe eder. Bu sayede serbest tubulinin önemli ölçüde azalmasına neden olur. Dosetaksel'in mikrotübüllere bağlanması, bağlanmış mikrotübüllerdeki protofilament sayısını değiştirmez.

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

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Dosetaksel yüksek intraselüler konsantrasyonlara ulaşıp, 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 ≥%80 olan, 18 ve 70 yaş arasındaki hastaların adjuvan tedavisi için kullanılmasını desteklemektedir.

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

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

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

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

Dosetakselin trastuzumab ile kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği, opere edilebilir HER2-pozitif meme kanseri olan ve tümörlerinden HER2 aşırı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ekspresyonu bulunan hastaların adjuvan tedavisinde incelenmiştir. Çalışmaya toplan 3222 hasta randomize edilmiştir ve bunlardan 3174 tanesi AC-D, AC-DH veya DCH rejimlerinden biriyle tedavi edilmiştir.

Medyan takip süresi olarak 36 ayda yapılan ikinci ara analizin sonuçları, ister antrasiklin temelli (AC-DH), ister antrasiklin temelli olmayan (DCH) HER2-pozitif opere edilebilir meme kanserli hastalar için adjuvan tedavi rejimlerinin bir parçası olarak Dosetaksel ve trastuzumab aynı zamanda uygulanmasının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı, kontrol koluyla (AC-D) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamı olarak uzattığını göstermiştir.

Metastatik meme kanseri

- Dosetaksel ile doksorubisin kombinasyonu

Bir büyük faz III çalışmada, daha önce tedavi almamış, metastazlı 429 hastada, dosetaksel ile (75 mg/m^2) kombinasyon halinde (AD kolu) doksorubisin (50 mg/m^2) ile siklofosfamid (600 mg/m^2) (AC kolu) kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Her iki rejim de 3 haftada bir uygulanmıştır.

- Medyan progresyon süresi, AD kolunda AC koluna göre (31.9 hafta, CI %95: 27.4-36.0) önemli ölçüde uzundu (37.3 hafta Cl % 95: 33.4-42.1). p = 0.0138. Progresyona kadar geçen süre AD kolunda AC koluna göre belirgin olarak uzundu.

- Genel yanıt oranı AD kolunda (% 59.3; Cl %95: 52.8-65.9) AC koluna göre (%46.5, Cl %95:39.8-53.2) önemli ölçüde yüksekti. p= 0.009.

- 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/m^2, üç haftada bir verilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Alkilleyici ajan tedavisi başarısız olmuş hastalarda dosetaksel doksorubisin ile karşılaştırılmıştır (75 mg/m^2, üç haftada bir). Genel sağkalımı (dosetaksel 15 ay, doksorubisin 14 ay, p:0.38) veya progresyona kadar geçen süreyi (dosetaksel 27 hafta, doksorubisin 23 hafta p:0.53) etkilemeksizin, dosetaksel yanıt oranını (%52'ye karşı %37, p: 0.01) arttırmış ve yanıt süresini kısaltmıştır (12 haftaya karşı 23 hafta, p:0.007).

Antrasiklin tedavisi başarısız olan hastalarda dosetaksel Mitomisin C ve Vinblastin kombinasyonuyla karşılaştırılmıştır (12 mg/m^2, 6 haftada bir ve 6 mg/m^2, 3 haftada bir). Dosetaksel yanıt oranını arttırmış (%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).

- 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/m^2) almak üzere randomize edilmiştir: hastaların %60'ı daha önce antrasiklin bazı adjuvan kemoterapi almıştır. Dosetaksel + trastuzumab, daha önce adjuvan antrasiklin almış olan ya da almamış olan hastalarda etkili bulunmuştur.

- 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.

<u>Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri</u>

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

Bir Faz III çalışmada daha önce kemoterapi almış hastalarda progresyona kadar geçen süre (12.3 hafta ya 7 hafta) ve genel sağkalım 75 mg/m^2 dosetaksel alan hastalarda en iyi destekleyici bakıma (BSC) kıyasla önemli ölçüde uzundu. Daha önce kemoterapi uygulanmamış hastalarda Dosetaksel platin kombinasyonu

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: [illegible] Belge Doğrulama Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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/m^2 ve sisplatin (Cis) 75 mg/m^2 (Tcis) veya her 3 haftada bir Dosetaksel (D) 75 mg/m^2 ve karboplatin (Cb) (AUC 6 mg/ml.dakika) veya l, 8, 15,22. günlerde 6-10 dakika süreyle uygulanan vinorelbin (V) 25 mg/m^2 ve ardından her 4 haftada bir tekarlanan sikluslann 1. günü uygulanan sisplatin 100 mg/m^2 (Vcis) almak üzere 3 kola randomize edilmiştir.

Genel Yanıt Oranı, TCis grubunda (n=408) %31.6, VCis grubunda(n:404) %24.5 (Risk Oranı: % 7.1 [%95 Cl:.0.7;13.51]) olarak bulunmuştur.

Prostat kanseri

Prednison veya prednisolon ile kombinasyon halinde Dosetaksel'in hormona refrakter metastatik prostat kanseri olan hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği, randomize, çok merkezli bir Faz III çalışmada değerlendirilmiştir.

Her üç haftada bir dosetaksel alan hastalar, mitoksantron ile tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha uzun genel sağkalım göstermiştir. Haftalık dosetaksel kolunda sağkalımda görülen artış mitoksantron kontrol koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

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.

Mide adenokarsinomu

Dosetaksel'in gastroözofageal bileşke adenokarsinomu dahil olmak üzere metastatik mide adenokarsinomu olan, daha önce metastatik hastalık için kemoterapi almamış hastaların tedavisinde güvenlilik ve etkililik değerlendirmek amacıyla çok merkezli, açık etiketli, randomize bir çalışma yürütülmüştür. KPS>70 olan toplam 445 hasta sisplatin (C) (75 mg/m^2, 1. günde) ve 5-florourasil (F) (5 gün süreyle günde 750 mg/m^2) ya da sisplatin (100 mg/m^2, 1. günde) ve 5-florourasil (5 gün süreyle günde 1000 mg/m^2) ile kombinasyon halinde Dosetaksel (D) (75 mg/m^2, l. günde) ile tedavi edilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Baş ve boyun kanseri

- Radyoterapiden önce uygulanan indüksiyon kemoterapisi (TAX323)

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

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

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

- Kemoradyoterapiyi takiben uygulanan indüksiyon tedavisi (TAX324)

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

Bu çalışmada etkililikle ilgili primer sonlanım noktası olan genel sağkalım (OS) PF'ye kıyasla dosetaksel içeren rejim ile anlamlı ölçüde daha uzun (log-rank testi, 50.0058) bulunmuştur. (Medyan genel sağkalım sırasıyla 30.1 ay ve 70.6 ay olarak saptanmıştır) PF'ye kıyasla mortalite riskindeki düşüş oranı %30'dur. Sekonder sonlanım noktası ilerleme görülmeyen sağkalım'dır ve ilerleme veya ölüm açısından riskte %29 oranında düşüş gözlenmiştir. Medyan ilerleme görülmeyen sağkalım açısından 22 aylık bir düzelme saptanmıştır (TPF için 35.5 ay, PF için 13.1 ay) Bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlıdır (log-rank testi, p=0.0041).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZWG5U4RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

100 mg/m² dozun 1 saatlik infüzyonunu takiben, ortalama en yüksek plazma seviyesi 3.7 µg/ml ve buna uyan EAA 4.6 h. µg/ml 'dir. Toplam vücut klerensi ve sabit ~~hal~~ durum dağılım hacmi ortalama değerleri sırasıyla 21 L/h/m² ve 113 L'dir. Total vücut klerensinin bireyler arası farklılığı yaklaşık %50'dir. Dosetaksel %95'in üzerinde bir oranda proteine bağlanır.

Biyotransformasyon:

C^{14} dosetaksel ile bir çalışma üç kanser hastasında gerçekleştirilmiştir. Dosetaksel, tertbutilester grubunun sitokrom P450 aracılı oksidatif metabolizmaya uğramıştır (bir majör inaktif metabolit ve üç minör inaktif metabolit halinde ve de çok az bir kısmı değişmeden metabolize olmuştur).

Eliminasyon:

C^{14} 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 karekteristik özellikler

Popülasyon farmakokinetiği

Dosetaksel alan 577 hastada bir popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Model tarafından tahmin edilen farmakokinetik parametreler Faz I.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 değerin üst sınırının ≥ 1.5 misli, beraberinde alkalen fosfataz normalin üst sınırının ≥ 2.5 misli), total klerens ortalama % 27 azalmıştır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Sıvı retansiyonu

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

Kombine kullanımı

Doksorubisin ile etkileşimi

Kombinasyon olarak kullanıldığında dosetaksel, doksorubisin klerensi ve doksorubisinolün (doksorubisinin bir metaboliti) plazma seviyesini etkilememiştir. Dosetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 premedikasyonuyla uygulanan dosetakselin farmakokinetiği üzerindeki etkisi 42 hastada incelenmiştir.

Prednizon ile etkileşimi

Prednizonun, stadart deksametazon premedikasyonuyla uygulanan dosetakselin farmakokinetiği üzerindeki etkisi 42 hastada araştırılmıştır. Prednizonun dosetakselin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 fertilitesini etkileyebileceğini göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 80

Sitrik asit

Etanol (%96)

Enjeksiyonluk su

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

Ön karışım çözeltisi: DOCETER ön karışım çözeltisi (10 mg dosetaksel/ml) hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Ancak, ön karışım çözeltisi 2°C-8°C arasında buzdolabında ya da oda sıcaklığında 8 saat süreyle stabildir.

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

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Seyreltilmesi gereklidir.

Açılmamış flakonları 25ºC altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün kullanımı için, Bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda PVC separatör içinde:

*İnfüzyon çözeltisi:*20 ml'lik renksiz Tip I cam flakon içinde 2 ml'lik çözelti, teflon kaplamalı tıpa, flipofflu alüminyum kapak

Çözücü flakon: 25 ml'lik Tip I çözücü flakon içinde 6 ml'lik çözelti, teflon kaplamalı tıpa, flipofflu alüminyum kapak.

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

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

DOCETER konsantre, ön karışım çözeltisi veya infüzyon çözeltisi deri ile temas ettiği takdirde, derhal ve iyice su ve sabunla yıkanmalıdır. DOCETER konsantre,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ön karışım çözeltisi veya infüzyon çözeltisi mukoza ile temas ettiği takdirde, derhal ve iyice su ile yıkanmalıdır.

İntravenüz uygulamanın hazırlanması:

A. Ön karışım Çözeltisinin (10 mg dosetaksel/ml) Hazırlanması:

Eğer soğutucuda saklanıyor ise gerekli sayıda DOCETER enjeksiyonluk konsantre flakonu ile seyreltici flakonu çıkarılır. Flakonlar 5 dakika süreyle 25˚C altındaki oda sıcaklığında bekletilir.

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

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

DOCETER ön karışım çözeltisi 25˚C altındaki oda sıcaklığında 5 dakika bekletilir ve homojen ve berrak olup olmadığı kontrol edilir (formülasyondaki polisorbat 80 nedeniyle 5 dakikadan sonra bile köpük oluşabilir).

Ön karışım çözeltisi 10 mg/ml dosetaksel içerir ve hazırlamadan hemen sonra kullanılmalıdır. Ancak ön karışım çözeltisi 2˚C-8˚C arasında ve 25˚C altındaki oda sıcaklığında 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, h~~H~~asta için gerekli olan 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 ihtiva eden bir doz için 14 ml dosetaksel ön karışım çözeltisi gerekli olacaktır.

200 mg dosetaksel'den daha yüksek bir doz gerekli olduğu takdirde, 0.9 mg/ml dosetaksel konsantrasyonunun aşılmaması için daha büyük hacimde bir infüzyon taşıyıcısı kullanılmalıdır.

Gerekli miktarda DOCETER ön karışım çözeltisi 250 ml'lik %0.9 sodyum klorür çözeltisi veya %5 glukoz çözeltisi içeren infüzyon torbasına veya şişesine enjekte edilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

İnfüzyon torbası veya şişe elle döndürme hareketi ile karıştırılır.

DOCETER infüzyon çözeltisi 25°C altındaki oda sıcaklığında ve normal aydınlatma altında 1 saat süreli infüzyon halinde, aseptik olarak uygulanmalıdır.

Bütün paranteral mamullerde olduğu gibi, DOCETER ön karışım çözeltisi veya infüzyon çözeltisi kullanılmadan önce incelenmeli, çökelti veya kristaller varsa, bu çözelti atılmalıdır.

DOCETER infüzyon çözeltisi oda sıcaklığında ve normal aydınlatma altında 1 saat süreli infüzyon olarak aseptik olarak uygulanmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

FARMAKO ECZACILIK A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23

Bağcılar / İstanbul

Telefon: (0 212) 410 39 50

Faks: (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

229/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56S3k0RG83Q3NRZmxXQ3NRZmxXM0Fy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys