

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİTAX 300 mg/50ml İV infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

1 ml çözelti için ;

Etkin madde:

Paklitaksel6mg

Yardımcı maddeler:

Makrogolgliserol risinoleat527 mg

Susuz etanol.....0.5 ml

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon için konsantre çözelti

Berrak, renksizden hafif sarıya doğru, viskoz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonları

Over kanseri:

- VİTAX, platin içeren bir ilaç ile kombine olarak ilerlemiş veya metastatik over kanserinin ilk seçenek tedavisinde endikedir.
- VİTAX, ilerlemiş veya metastatik over kanserinin ikinci seçenek tedavisinde endikedir.

Meme kanseri:

Erken evre adjuvan tedavide :

- VİTAX'ın nod pozitif meme kanserinin adjuvant tedavisinde Antrasiklin ve Siklofosamid tedavisini takiben kullanımı endikedir.

İlk seçim tedavide :

- VİTAX, ilerlemiş ya da metastatik meme kanserinin ilk seçenek tedavisinde;
- Antrasiklin tedavisinin uygun olduğu hastalarda bir antrasiklinle kombine olarak veya
- Antrasiklin tedavisinin uygun olmadığı hastalarda tek ajan olarak veya
- HER-2'si kuvvetli pozitif (immünohistokimyasal yöntem ile 3 pozitif veya FISH tekniği ile pozitif) olduğu tayin edilen hastalarda trastuzumab ile kombine olarak endikedir.

İkinci seçenek tedavide :

- VİTAX, kombinasyon kemoterapisinin başarısız olduğu metastatik meme kanserinin ikinci seçenek tedavisinde endikedir. Uygulanan ilk seçenek tedavisinde klinik açıdan kontrendikasyon bulunmadıkça bir antrasiklin yer almalıdır.

İlerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanseri:

VİTAX, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin ilk seçenek tedavisinde küratif cerrahi müdahale veya radyasyon tedavisi almayacak hastalarda bir platin bileşiği ile kombine olarak endikedir.

Kaposi Sarkomu:

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomunun ikinci seçenek tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi

VİTAX infüzyonundan önce tüm hastalara kortikosteroidler, antihistaminikler ve H₂ reseptör antagonistleri verilmelidir.

| Ön tedavi | Dozaj | VİTAX'tan önce uygulama |
|---------------------------|-------------------------|--|
| Deksametazon | 20 mg oral* ya da IV | Oral: Yaklaşık 12 ve 6 saat önce IV: 30 – 60 dakika önce |
| Difenhidramin** | 50 mg IV | 30–60 dakika önce |
| Simetidin ya da Ranitidin | 300 mg IV 50 mg IV | 30–60 dakika önce |

*Kaposi sarkomlu hastalar için 8–20 mg

**ya da bir antihistamin eşdeğeri, örn: klorfeniramin

Over kanserinin birinci seçenek tedavisinde: Diğer dozaj rejimleri incelenmekteyse de VİTAX ve sisplatin kombinasyonu önerilmektedir. İnfüzyon süresine göre VİTAX'ın iki dozaj rejimi önerilmektedir: Her 3 haftada bir, 3 saat süreyle intravenöz infüzyon yoluyla VİTAX'ın 175 mg/m² uygulanmasını takiben, 75 mg/m² sisplatin ya da 24 saat süreyle infüzyon yoluyla VİTAX'ın 135 mg/m² uygulanmasını takiben 75 mg/m² sisplatin uygulanması önerilmektedir (bkz. 5.1).

Over kanserinde ikinci seçenek tedavisinde: VİTAX'ın önerilen dozu, tedavi kürleri arasında 3 haftalık ara bulunan 3 saat süreyle uygulanan 175 mg/m²'dir.

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde: VİTAX'ın önerilen dozu, antrasiklin ve siklofosfamid tedavisini takiben, her 3 haftada bir 4 kür halinde 3 saat süreyle uygulanan 175 mg/m²'dir.

Meme kanserinin birinci seçenek tedavisinde: Doksorubisin (50 mg/m²) ile kombine kullanıldığında, VİTAX doksorubisinden 24 saat sonra uygulanmalıdır. VİTAX'ın önerilen dozu tedavi kürleri (bkz. 4.5 ve 5.1) arasında 3 haftalık arayla, 3 saat süreyle intravenöz uygulanan 220 mg/m²'dir. Trastuzumab ile kombine kullanıldığında VİTAX'ın önerilen dozu, tedavi kürleri arasında 3 haftalık arayla 3 saat süreyle uygulanan 175 mg/m²'dir. VİTAX

infüzyonu, trastuzumabın ilk dozunu izleyen gün ya da önceki trastuzumab dozu iyi tolere edilmiş ise, trastuzumabın takip eden dozlarından hemen sonra yapılabilir.

Meme kanserinin ikinci seçenek tedavisinde: VİTAX'ın önerilen dozu, kürler arasında 3 haftalık arayla, 3 saat süreyle uygulanan 175 mg/m^2 'dir.

VİTAX, $80\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ dozunda haftada bir kullanılabilir.

İlerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavisinde: VİTAX'ın önerilen dozu, her 3 haftada bir, 80 mg/m^2 sisplatin uygulamasını takiben, 3 saat süreyle uygulanan 175 mg/m^2 'dir.

AIDS'e bağlı Kaposi Sarkomunun tedavisinde: VİTAX'ın önerilen dozu her 2 haftada bir, 3 saat süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 100 mg/m^2 'dir.

VİTAX'ın takip eden dozları, her bir hastanın ilacı tolere edebilme özelliğine göre ayarlanmalıdır. VİTAX nötrofil sayısı $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (kaposi sarkomlu hastalar için $\geq 1.000/\text{mm}^3$) ve trombosit sayısı $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (kaposi sarkomlu hastalar için $\geq 75.000/\text{mm}^3$) olmadan, yeniden uygulanmamalıdır. Şiddetli nötropeni (≥ 7 gün için nötrofil sayısı < 500 hücre/ mm^3) ya da ciddi periferik nöropati durumundaki hastalarda doz, takip eden uygulamalarda %20 (kaposi sarkomlu hastalar için %25) azaltılmalıdır (bkz. 4.4).

Uygulama şekli:

VİTAX intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

Kullanmadan önce VİTAX aseptik teknikler kullanılarak, nihai konsantrasyon $0.3\text{--}1.2 \text{ mg/ml}$ olacak şekilde, %0.9 enjektabl sodyum klorür ya da %5 enjektabl dekstroz ya da %5 dekstroz ile %0.9 enjektabl sodyum klorür ya da %5 Dekstrozlu Ringer çözeltisi ile seyreltilmelidir. Seyreltilmiş solüsyon tek kullanım içindir.

Solüsyonun hazırlanmasından sonra, formülün taşıyıcı maddesine bağlı olarak filtrasyonla düzeltilemeyen dumanlı bir görünüm oluşabilir. VİTAX, mikropor membranı $0.22 \mu\text{m}$ 'ye eşit ya da küçük olan in-line bir filtre ile uygulanmalıdır. İn-line filtre içeren IV tüpten geçen solüsyonda önemli bir potens kaybı bildirilmemiştir.

VİTAX infüzyonu sırasında nadiren genellikle 24 saatlik infüzyon süresinin sonuna doğru çökme bildirilmiştir. Çökmenin nedeni henüz bilinmemekle birlikte, seyreltilen solüsyonun süpersatürasyonuna bağlı olması olasıdır. Çökelti riskini azaltmak için, VİTAX seyreltme işleminden sonra olabildiğince çabuk kullanılmalı ve çok fazla çalkalanmamalıdır. İnfüzyon setleri kullanılmadan önce iyice durulanmalıdır. İnfüzyon süresince solüsyonun görünümü düzenli aralıklarla kontrol edilmeli ve çökelti oluşumu varsa infüzyon uygulanımı durdurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği: Hafif-orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozda değişiklikler önerebilmek için yeterli veri bulunmamaktadır (bkz. 4.4 ve 5.2). VİTAX 3 saatten daha uzun süreyle infüze edildiğinde orta ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda artan miyelosupresyon görülebilir. Bu hastalarda VİTAX kullanılırken dikkatli olunmalı ve hastalar miyelosupresyon gelişimi ön verileri için yakından izlenmelidir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda VİTAX kullanımı önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği: Hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dozda değişiklikler önerebilmek için yeterli veri bulunmamaktadır (bkz. 4.4 ve 5.2). Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda VİTAX kullanımı önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon: VİTAX bu yaş grubunda, etkinlik ve güvenilirliğine dair yeterli veri bulunmadığından, önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: Artan kalp yetmezliği riski nedeniyle, VİTAX bu yaş grubunda dikkatle kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

VİTAX,

- Paklitaksele ya da solüsyonda yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine, özellikle polioksietillenmiş kastor yağına karşı, duyarlı olduğu bilinen kişilerde, (bkz. 4.4).
- Gebelik ve laktasyonda, (bkz. 4.6)
- Nötrofil sayısı $< 1.500/\text{mm}^3$ (kaposi sarkomlu hastalar için $< 1.000/\text{mm}^3$) olan hastalarda,
- Kaposi sarkomunda, tekrarlayan, ciddi ve kontrol altına alınamayan enfeksiyonların görüldüğü hastalarda, kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VİTAX, antikanser ajanların kullanımı konusunda deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır. Ciddi duyarlılık reaksiyonları gelişebileceğinden uygun destekleyici ekipmanların hazır bulundurulması gerekmektedir.

Diğer tüm antineoplastik ajanlarda olduğu gibi, VİTAX da dikkatle kullanılmalıdır. Solüsyon seyreltmeleri aseptik koşullarda, eğitimli personel tarafından yapılmalıdır. Koruyucu eldivenler kullanılmalı, ilacın deri ve mukoza ile temas etmemesi için gerekli önlemler alınmalıdır. VİTAX cilt ile temas ederse derhal su ve sabunla yıkanmalıdır. Topik etkileşim sonrası deride yanma ve kızarıklık görülür. Vitax mukoz membranlarla temas ederse, bol su ile yıkanmalıdır. İnhalasyonu ile dispne, göğüs ağrısı, boğazda yanma ve bulantı bildirilmiştir.

Flakon tıpasının çökmesine ve dolayısıyla sterilitenin bozulmasına neden olabileceği için Chemo-Dispensing Pin aleti ya da benzer sivri uçlu aletler kullanılmamalıdır.

VİTAX ile tedaviden önce hastalara kortikosteroidler, antihistaminikler ve H₂ antagonistleriyle ön tedavi uygulanmalıdır (bkz. 4.2).

VİTAX, kombinasyon tedavisinde sisplatinden önce uygulanmalıdır. (bkz. 4.5).

Dispne ve hipotansiyon, anjiyoödem ve jeneralize ürtiker ile tanımlanan ve tedavi gerektiren aşırı duyarlılık reaksiyonları, kortikosteroidler, antihistaminikler ve H₂ antagonistleriyle ön tedavi sonrasında VİTAX uygulanan hastaların $< \%1$ 'inde ortaya çıkabilmektedir. Bu reaksiyonlar muhtemelen histaminden kaynaklanmaktadır.

Ciddi aşırı duyarlılık durumunda VİTAX infüzyonu derhal kesilmeli, semptomatik tedaviye başlanmalı ve hastaya yeniden VİTAX uygulanmamalıdır.

Kemik iliği supresyonu (özellikle nötropeni) doz düzeyini sınırlandıran toksik bir durumdur. Tedavi sırasında sıklıkla kan sayımı yapılmalıdır. Nötrofil sayısı $\geq 1.500/\text{mm}^3$ (kaposi sarkomlu hastalar için $\geq 1.000/\text{mm}^3$) ve trombosit sayısı $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (kaposi sarkomlu

hastalar için $\geq 75.000/\text{mm}^3$) olmadan, hastalara VITAX uygulanmamalıdır. Kaposi sarkomu klinik çalışmasında, hastaların çoğuna granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) uygulanmıştır.

Ağır kalp iletim bozuklukları, tek başına VITAX ile tedavi sırasında seyrek olarak bildirilmiştir. VITAX uygulaması sırasında ciddi iletim bozuklukları gelişirse, uygun tedavi uygulanmalı ve VITAX'ın takip eden dozları uygulandığında hasta kardiyak yönden izlenmelidir.

VITAX uygulaması süresince hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikadi gözlenmiştir. Hastalar genellikle asemptomatiktir ve genellikle tedavi gerekmez. Özellikle VITAX uygulamasının ilk saatlerinde sık sık hayati belirtilerin izlenmesi önerilmektedir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda, over ya da meme kanserli hastalara göre ağır kardiyovasküler etkiler daha sıklıkla gözlenmiştir. Klinik bir çalışmada AIDS'e bağlı kaposi sarkomlu bir hastada, kalp yetmezliği bildirilmiştir. .

VITAX metastatik meme kanserinin başlangıç tedavisinde doksorubisin ya da trastuzumab ile kombine uygulandığında kalp fonksiyonları özellikle izlenmelidir. VITAX'ın bu kombinasyonlarda tedavisinin düşünüldüğü hastalarda, hastaların anamnez, fiziksel muayene, elektrokardiyogram (EKG) incelemelerini kapsayan kardiyak incelemeleri yapılmalıdır. Hastanın kalp fonksiyonları tedavi süresince de izlenmelidir (örn. her üç ayda). Bu izleme kalp yetmezliği gelişen hastaların fark edilmesine yardımcı olabilir. Tedavi sırasında, tedaviyi gerçekleştiren doktor ventriküler fonksiyon değerlendirme sıklığına karar verirken, uygulanan antrasiklin kümülatif dozunu (mg/m^2) dikkatle değerlendirmelidir. Testlerde, kalp fonksiyonlarında kötüleşme görülürse, asemptomatik bile olsa, irreversibl kardiyak hasar da dahil olmak üzere kardiyak hasar oluşması potansiyeline karşı, tedavinin sürdürülmesi ile sağlanacak klinik yararlar, ilgili doktor tarafından dikkatle değerlendirilmelidir. Tedavinin devam edilmesine karar verilirse, kalp fonksiyonları daha sık izlenmelidir (örn: her 1-2 siklusda).

Periferik nöropati ile sıklıkla karşılaşılmasına karşın, ağır semptomların gelişimi seyrek olarak bildirilmiştir. Ağır vakalarda, VITAX dozunun %20'ye kadar (kaposi sarkomlu hastalar için %25) azaltılması önerilir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalar ve over kanserli hastalarda birinci basamak tedavisinde 3 saat süreyle infüzyon yoluyla uygulanan VITAX'ın sisplatin ile kombinasyonunun nörotoksisite insidansı, VITAX'ın tek başına uygulanımı ya da siklofosfamidi takiben sisplatin kullanımına oranla daha yüksektir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özellikle Evre III-IV miyelosupresyon olmak üzere toksisite görülme riski artabilir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda 3 saat süreyle VITAX infüzyonu ile toksisitenin arttığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. VITAX daha uzun süreyle infüze edildiğinde orta ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda artan miyelosupresyon görülebilir. Hastalar miyelosupresyon gelişimi ön verileri için yakından izlenmelidir (bkz. 4.2). Hafif- orta derecede böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozda değişiklikler önerebilmek için yeterli veri bulunmamaktadır (bkz. 5.2). Ciddi kolestazlı hastalar için de veri bulunmamaktadır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar VITAX ile tedavi edilmemelilerdir.

VITAX'ın intraarteryal uygulamasından özellikle kaçınılmalıdır; zira lokal toleransın araştırıldığı hayvan çalışmalarında intraarteryal uygulamayı takiben ciddi doku reaksiyonları bildirilmiştir.

Psödomembranöz kolit, eş zamanlı antibiyotik tedavisi görmeyen hastaların da dahil olduğu vakalarda nadir olarak bildirilmiştir. Bu reaksiyon, VİTAX ile tedavi süresince ya da tedaviden kısa süre sonra görülen ciddi ya da devamlı diyare vakalarında ayırıcı tanı olarak dikkate alınmalıdır.

Akciğerde radyasyon tedavisi ile kombine uygulanan VİTAX ürünlerin uygulama sırasından bağımsız olarak interstisyel pnömoni gelişimine neden olabilir.

Kaposi sarkomlu hastalarda, ciddi mukozit nadirdir. Ciddi reaksiyonlar gelişirse, paklitaksel dozu %25 azaltılmalıdır.

VİTAX her bir ml'sinde 527 mg Makrogolgliserol risinoleat (Polioksietillenmiş kastor yağı) içermektedir. Ciddi alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

VİTAX her bir ml'sinde 394.5 mg etanol anhidrür içermektedir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı yada epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

VİTAX içerisindeki alkol miktarı diğer ilaçların etkisiyle değişebilir.

VİTAX içerisindeki alkol miktarı araba sürmenizi ve diğer makinaları kullanmanızı etkileyebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Paklitaksel klerensi, simetidin ile yapılan ön tedaviden etkilenmez.

Over kanserinin birinci basamak tedavisinde VİTAX için önerilen uygulama sisplatinden önce uygulamadır. VİTAX sisplatinden önce uygulandığında emniyet profili tek başına uygulanan VİTAX'ın emniyet profili ile uyumludur. VİTAX sisplatinden sonra uygulandığında hastalarda daha belirgin miyelosupresyon ve paklitaksel klerensinde yaklaşık %20 azalma görülmüştür. VİTAX ve sisplatin ile tedavi edilen jinekolojik kanserli hastalarda tek başına sisplatin ile tedavi edilenlere göre böbrek yetmezliği riski artabilir.

Paklitaksel ve doksorubisin birbirine yakın zamanlarda uygulandığında, doksorubisin ve aktif metabolitlerinin eliminasyonu azalabileceğinden, metastatik meme kanserinin başlangıç tedavisi için kullanılan paklitaksel, doksorubisinden 24 saat sonra uygulanmalıdır (bkz 5.2).

Paklitaksel metabolizması sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 ile kısmen katalize edilir (bkz. 5.2). Klinik çalışmalar, paklitakselin CYP2C8 aracılığıyla 6 α -hidroksipaklitaksele metabolizmasının, insanlarda başlıca metabolik yol olduğunu göstermektedir. Paklitakselin bilinen potent bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ile eş zamanlı uygulanması, hastalardaki eliminasyonunu inhibe etmez, dolayısıyla bu iki tıbbi ürün için doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir. Paklitaksel ve diğer CYP3A4 substratları/inhibitörleri arasındaki ilaç etkileşim potansiyeli hakkındaki diğer veriler sınırlıdır. Bu nedenle, CYP2C8 ya da CYP3A4 izoenzimlerini inhibe ettiği (örn: eritromisin, fluoksetin, gemfibrozil) ya da indüklediği (örn: rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) bilinen tıbbi ürünlerle paklitakselin birlikte uygulanımında önlem alınmalıdır.

Eşzamanlı olarak çoklu ilaç tedavisi alan kaposi sarkomlu hastalarla yapılan çalışmalar, paklitakselin sistemik klerensinin, indanavir ile değil ama nelfinovir ve ritanovir varlığında

anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir. Diğer proteaz inhibitörleri ile etkileşimlere dair bilgiler yetersizdir.

Sonuç olarak proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda paklitakselin, eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

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

Paklitaksel'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

VİTAX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi :

Gebe kadınlarda paklitaksel kullanımı üzerine hiçbir bilgi yoktur. Diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi, VİTAX'ın gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir. Kadın hastalar, VİTAX ile tedavi edilirken, tedavi süresince hamile kalmamaları ve böyle bir durum oluşursa, derhal doktorlarını bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

Laktasyon dönemi:

Paklitakselin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak bir çok ilaç anne sütüne geçtiğinden VİTAX'ın emziren annelerde kullanımı konrendikedir. VİTAX tedavisi süresince anneler bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite :

Paklitakselin tavşanlarda embriyotoksik ve fetotoksik olduğu ve sıçanlarda fertilitiyi azalttığı gösterilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Paklitaksel araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkili değildir. Ancak bileşiminde alkol bulunduğu belirtilmelidir (bkz. 4.4 ve 6.1).

4.8 İstenmeyen etkiler

Farklı bir şekilde belirtilmediği durumda, aşağıdaki bilgiler paklitaksel monoterapisi gören solid tümürlü 812 hastada klinik çalışmalara aittir. Kaposi sarkomlu populasyon çok spesifik olduğundan 107 hasta ile yapılan klinik çalışmaya dayanan özel bir bölüm oluşturulmuştur.

Advers etkilerin sıklık ve ciddiyeti, farklı bir şekilde belirtilmediği durumda, VİTAX alan over, meme, küçük hücreli olmayan akciğer kanserli ya da Kaposi sarkomlu hastalar arasında genel olarak benzerdir. Gözlenen toksisitelerin hiçbiri yaşa belirgin olarak bağlı değildir.

En sık görülen anlamlı istenmeyen etki kemik iliği supresyonudur. Şiddetli nötropeni (< 500 hücre/mm³) hastaların %28'inde, ancak febril epizodlar olmadan görülmüştür. Hastaların yalnızca %1'inde ≥ 7 gün için şiddetli nötropeni ile karşılaşmıştır.

Trombositomi hastaların %11'inde raporlanmıştır. Çalışma sırasında hastaların %3'ünde trombosit sayısı en az bir kez $< 50.000/\text{mm}^3$ olmuştur. Anemi hastaların %64'ünde gözlenmekle birlikte hastaların yalnız %6'sında şiddetli (Hb < 5 mmol/l) dir. Aneminin insidans ve ciddiyeti temel hemoglobin durumu ile ilgilidir.

Nörotoksisite, başlıca periferel nöropati, sisplatin ile kombine kullanıldığında paklitaksel 175 mg/m², 3 saat infüzyonda (%85 nörotoksisite, %15 şiddetli), 135 mg/m² 24 saat infüzyona (%25 periferel nöropati, %3 şiddetli) göre daha sık ve şiddetlidir. Paklitaksel ile 3 saatlik infüzyonu takiben sisplatin ile tedavi edilen küçük hücreli olmayan akciğer kanserli ve over kanserli hastalarda, şiddetli nörotoksisite insidansında belirgin artış söz konudur.

Periferel nöropati, ilk uygulamayı takiben ve paklitaksele maruziyetin arttığı durumda ortaya çıkabilmektedir. Bazı vakalarda periferel nöropati, paklitaksel tedavisinin kesilmesini gerektirmiştir. Duyusal semptomlar genellikle birkaç ay içinde artar ya da çözülür. Önceki terapilerin sonucunda varolan nöropatiler paklitaksel terapisi için bir kontrendikasyon değildir.

Artralji ve miyalji hastaların %13'ünde şiddetli olmak üzere %60'ında gözlenmiştir.

Anlamlı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile olası fatal sonuç (terapi gerektiren hipotansiyon, anjiyoödem, bronkodilatör terapisi gerektiren solunum sıkıntısı ya da jeneralize ürtiker) iki hastada ($< \%1$) ortaya çıkmıştır. Hastaların %34'ünde (tüm çalışmada %17) minör aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüştür. Bu minör reaksiyonlar, genellikle yüzde kızarma ve isiliktir ve terapötik müdahale ya da paklitaksel tedavisinin kesilmesini gerektirmez.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları intravenöz uygulama süresince lokal ödem, ağrı, eritem ve indurasyon görülebilir. Zaman zaman, ekstrasvazasyon selülitte sonuçlanabilir. Ciltte kötüleşme ve/veya soyulma zaman zaman ekstrasvazasyona bağlı olarak bildirilmiştir. Ciltte renk değişiklikleri de ortaya çıkmıştır. Farklı bir yerde farklı bir bölgeye VITAX uygulamasını takiben daha önce ekstrasvazasyon olan bir yerde cilt reaksiyonlarının tekrarlaması ör.“anamnestik reaksiyon” nadir olarak bildirilmiştir. Ekstrasvazasyon reaksiyonları için halen bilinen spesifik bir tedavi yoktur.

Aşağıda listelenen istenmeyen etkiler, paklitakselin monoterapi halinde 3 saatlik infüzyonuyla metastatik çerçevede (klinik çalışmalarda tedavi edilen 812 hasta) ciddiyetine bakılmadan ve paklitakselin pazarlama sonrası takibi* olarak raporlanmıştır.

Aşağıda istenmeyen etkilerin sıklığı listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın : Enfeksiyon

Yaygın olmayan: Septik şok

Seyrek : Pnömoni, sepsis

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok yaygın : Miyelosupresyon, nötropeni, anemi, trombositopeni, lökopeni

Seyrek : Febril nötropeni
Çok seyrek : Akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok yaygın : Minör aşırı duyarlılık reaksiyonları
(özellikle yüzde kızarıklık ve isilik)

Yaygın olmayan: Tedavi gerektiren anlamlı aşırı duyarlılık reaksiyonları
(ör., hipotansiyon, anjiyoödem, solunum zorluğu, jeneralize ürtiker, titreme, sırt ağrıları)

Seyrek : Anaflaktik reaksiyonlar

Çok seyrek : Anaflaktik şok

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok seyrek : Anoreksia

Psikiyatrik bozukluklar

Çok seyrek : Konfüzyonal evre

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın : Nörotoksisite (çoğunlukla: periferik nöropati)

Seyrek : Motor nöropati (minör distal zayıflık sonucunda)

Çok seyrek : Otonomik nöropati (paralitik ileus ve ortostatik hipotansiyona neden olan), grand mal nöbetler, konvülsiyonlar, ensefalopati, sersemlik, baş ağrısı, ataksi

Göz bozuklukları

Çok seyrek : Optik sinir ve/veya görüş rahatsızlıkları, özellikle önerilenden daha yüksek doz alan hastalarda

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Çok seyrek : Ototoksisite, işitme kaybı, kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak bozukluklar

Yaygın : Bradikardi

Yaygın olmayan : Kardiyomiyopati, asemptomatik ventriküler taşikardi, bigemine taşikardi, AV blok ve senkop, miyokard infarktüsü

Çok seyrek : Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi

Vasküler bozukluklar

Çok yaygın : Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, tromboz, tromboflebit

Çok seyrek : Şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinel hastalıklar

Seyrek : Dispne, plevral efüzyon, interstisyel pnömoni, akciğer fibrozis, pulmoner embolizm, solunum zorluğu

Çok seyrek : Öksürük

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın : Bulantı, kusma, diyare, mukozal inflamasyon

Çok seyrek : Barsak obstrüksiyonu, barsak perforasyonu, iskemik kolit, mezenterik tromboz, psödomembranöz kolit, özofajit, konstipasyon, asit, pankreatit

Hepatobiliyer bozukluklar

Çok seyrek : Hepatik nekroz, hepatik ensefelopati

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın : Alopesi

Yaygın : Geçici ve hafif tırnak ve cilt değişiklikleri

Seyrek : Kaşıntı, kızarıklık,eritem

Seyrek : Kaşıntı, kızarıklık,eritem

Çok seyrek : Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroliz,eritem multiform, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, onikoliz (tedavi gören hastalar el ve ayakların güneş ışığından korunmalıdırlar.)

Kas-iskelet bozukluklar bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Enjeksiyon yeri reaksiyonları (lokal ödem, ağrı, eritem, indurasyon, selülit neden olan ekstremitasyon durumu)

Seyrek : Asteni, pireksi, dehidrasyon, ödem

Araştırmalar

Yaygın : AST (SGOT)'ın şiddetli yükselmesi, alkalik fosfatazda şiddetli yükselme

Yaygın olmayan : Bilirubin düzeylerinde ciddi yükselme

Seyrek : Kan kreatinin değerlerinde artma

Paklitaksel ile adjuvan tedaviyi takiben AS tedavisi gören meme kanserli hastalarda, AS tedavisini tek başına alan hastalardan daha fazla nöroduyusal toksisite, aşırı duyarlılık reaksiyonları, artralji/miyalji, anemi, infeksiyon, ateş, bulantı/kusma ve diyare gözlenmiştir. Buna karşın, bu olayların sıklığı, yukarıda raporlandığı gibi, paklitaksel monoterapisi ile tutarlılık göstermiştir.

Kombinasyon tedavisi

Aşağıdaki tartışma, over kanserinde ilk seçenek kemoterapisinde iki majör çalışmadan (paklitaksel + sisplatin: yaklaşık 1050 hasta) söz etmektedir: Metastatik meme kanseri tedavisinde ilk seçenek iki faz III çalışması: bir doksorubisin kombinasyonunun incelenmesi (paklitaksel + doksorubisin: 267 hasta) ve diğer biri trastuzumab kombinasyonu incelemesi (planlanmış alt grup analizi, paklitaksel + transtuzumab: 188 hasta) ve ilerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde iki faz III çalışması (paklitaksel + sisplatin: yaklaşık 360 hasta) (bkz.5.1)

Paklitaksel ile 3 saatlik infüzyonu takiben sisplatin ile over kanseri ilk seçenek kemoterapi gören hastalarda, nörotoksisite, artralji/miyalji ve aşırı duyarlılığın siklofosfamidi takiben sisplatin ile tedavi gören hastalarda görüldüğünden daha sık ve şiddetli olduğu raporlanmıştır. Miyelosupresyon, 3 saatlik paklitaksel infüzyonunu takiben sisplatin ve siklofosfamidi

takiben sisplatin ile tedavi karşılaştırıldığında daha düşük sıklıkta görülmüştür ve daha az şiddetlidir.

Metastatik meme kanserinde ilk seçenek kemoterapi için, nötropeni, anemi, periferal nöropati, artralji, miyalji, asteni, ateş ve diyarenin, standart FAS terapisi (5-FU 500 mg/m², doksorubisin 50 mg/m², siklofosfamid 500 mg/m²) ile karşılaştırıldığında paklitakselin (220 mg/m²) 3 saatlik infüzyonunu takiben 24 saat doksorubisin (50 mg/m²) terapisinde daha sık görüldüğü ve daha şiddetli olduğu raporlanmıştır. Paklitaksel/doksorubisin grubunda kortikosteroid kullanılması bulantı ve kusmanın sıklık ve şiddetini azaltabilir.

Paklitaksel 3 saatlik infüzyonuyla trastuzumab ile kombinasyon halinde metastatik meme kanserli hastalarda ilk seçenek tedavi olduğunda, şu olaylar (paklitaksel ya da trastuzumab ile ilgili olarak) paklitaksel monoterapisine göre daha sık olarak raporlanmıştır: kalp yetmezliği (%8'e karşı %1), infeksiyon (%46'a karşı %27), titreme (%42'ye karşı %4), ateş (%47'ye karşı %23), öksürük (%42'ye karşı %22), isilik (%39'a karşı %18), artralji (%37'a karşı %21), taşikardi (%12'ye karşı %4), diyare (%45'e karşı %30), hipertoni (%11'e karşı %3), epistaksis (%18'a karşı %4), akne (%11'e karşı %3), herpes simpleks (%12'ye karşı %3), rastlantısal hasar (%13'a karşı %3), uykusuzluk (%25'e karşı %13), rinit (%22'ye karşı %5), sinüzit (%21'e karşı %7) ve injeksiyon yeri reaksiyonu (%7'ye karşı %1). Bunların bazılarının sıklık farklılığı, paklitaksel/trastuzumab kombinasyonuna karşı paklitaksel monoterapisi ile tedavi sayısının artması ya da tedavi süresine bağlı olabilir.

Paklitaksel/trastuzumab kombinasyonu ve paklitaksel monoterapisi ile şiddetli olaylar benzer oranlarda raporlanmıştır.

Paklitaksel metastatik meme kanserinde doksorubisin ile kombinasyon halinde uygulandığında, kardiyak kontraksiyon anormallikleri (sol ventrikül çıkış fraksiyonu \geq %20) standart FAS rejimine karşı sırasıyla hastaların %15 ve %10'unda gözlenmiştir. Konjestif kalp yetmezliği, paklitaksel/doksorubisin ve standart FAS grubunda $<$ %1 oranında gözlenmiştir. Paklitaksel ile trastuzumabın kombinasyon halinde kullanıldığı, öncesinde antrasilinle ile tedavi edilen hastalarda kardiyak disfonksiyonun paklitaksel monoterapisi (NYHA sınıf I/II %10'a karşı %0, NYHA sınıf III/IV %2'e karşı %1) gören hastalarla karşılaştırıldığında sıklık ve şiddeti yüksektir ve nadir olarak ölüm görülmüştür. Bu nadir vakalar haricinde, hastalar uygun medikal tedaviye cevap vermektedir.

Radyasyon pnömonit, eş zamanlı radyoterapi alan hastalarda raporlanmıştır.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu

Hematolojik ve hepatik istenmeyen etkiler hariç, istenmeyen etkilerin sıklık ve şiddeti genellikle Kaposi sarkomlu ve paklitaksel monoterapisi alan diğer solid tümörlü hastalarda 107 hastayı kapsayan klinik çalışmaya dayanarak benzer bulunmuştur.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları: Kemik iliği supresyonu, majör doz sınırlayıcı toksisitedir. Nötropeni en önemli hematolojik toksisitedir. Tedavinin birinci kürü süresince, şiddetli nötropeni ($<$ 500 hücre/mm³) hastaların %20'inde ortaya çıkmıştır. Tüm tedavi periyodu süresince, hastaların %39'unda şiddetli nötropeni gözlenmiştir. Nötropeni $>$ 7 gün için hastaların %41'inde ve 30–35 gün için %8'inde görülmüştür. Bu durum takip edilen tüm hastalarda 35 gün içinde çözümlenmiştir. 4. derece nötropeni insidansı \geq 7 gün, %22'dir.

Paklitaksele bağılı n6tropenik ateş hastaların %14'ünde ve tedavi d6ngüsünde %1.3'ünde raporlanmıştır. Paklitaksel uygulaması s6resince 6r6ne bağılı olarak 3 septik epizodun (%2.8) fatal olduğu onaylanmıştır.

Trombositopeni hastaların %9'unda şiddetli (< 50.000 h6cre/mm³) olmak 6zere %50'sinde g6zlenmiştir. Tedavi s6resince hastaların yalnız %14'ünde en az bir kere trombosit sayısı < 75.000 h6cre/mm³ değerine d6řm6řt6r. Paklitaksele bağılı kanama $< \%3$ hastada raporlanmıştır; fakat hemorajik epizodlar lokaldir.

Anemi (Hb < 11 g/dl), hastaların %10'unda şiddetli (Hb < 8 g/dl) olmak 6zere %61'inde g6zlenmiştir. Hastaların %21'inde eritrosit transf6zyonu gerekmiştir.

Hepato–bilier bozukluklar: Hastalar arasında (proteaz inhibit6rleri ile tedavi g6ren hastaların $> \%50$) normal temel karaciğer fonksiyonuyla, bilirubin, alkalın fosfataz ve AST (SGOT) artışları sırasıyla %28, %43 ve %44't6r. Bu parametrelerin her biri için artışlar vakaların %1'inde şiddetlidir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Paklitaksel'in doz aşımı için bilinen bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda beklenen başlıca komplikasyonlar, kemik iliği supresyonu, periferel n6rotoksisite ve mukozittir.

5. FARMAKOLOJİK 6ZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik 6zellikler

Farmakoterap6tik grubu: Antineoplastik ajanlar - Taksanlar

ATC kodu: L01C D01

Paklitaksel antimikrot6b6l bir ajandır. T6b6lin dimerlerinden mikrot6b6l toplanmasını artırır ve mikrot6b6llerin depolimerizasyonunu 6nleyerek, stabilize eder. Bu stabillik sonucu, hayati interfaz ve mitotik h6cresel fonksiyonlar için gerekli olan, mikrot6b6l ağının normal dinamik reorganizasyonu inhibe olur. Paklitaksel ayrıca h6cre siklusu s6resince anormal mikrot6b6l demetlerinin oluşumunu ve mitoz sırasında multipl mikrot6b6l asterlerini ind6kler.

Paklitakselin over kanseri ilk seçenek tedavisinde g6venlik ve etkinliği iki maj6r randomize kontroll6 çalışma (siklofosfamid 750 mg/m² + sisplatin 75 mg/m² terapisi ile karşılaştırma) ile değerlendirilmiştir. Vakada (BMS CA 139–209), evre II_{b-c}, III ya da IV primer over kanserli, paklitakselle maksimum 9 tedavi k6r6 (3 saatlik inf6zyonla 175 mg/m²) takiben sisplatin (75 mg/m²) ile tedavi ya da kontrol tedavisi g6ren yaklaşık 650 hasta bulunmaktadır. Bir diğer maj6r çalışmada (GOG 111/B-MS CA 139–022) 6 k6r paklitakseli (24 saatlik inf6zyonla 135 mg/m²) takiben sisplatin (75 mg/m²) ya da kontrol tedavisinin değerlendirildiği evre III/IV primer over kanserli, laparotomi aşamasından sonra >1 cm rezid6el hastalık ya da hafif metastazı olan yaklaşık 400 hasta bulunmaktadır. İki farklı paklitaksel dozu birbiriyle direkt olarak karşılaştırılmamıştır. Her iki çalışmada da paklitaksel ile sisplatin kombinasyon tedavisi g6ren hastalarda standart terapi g6ren hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı oranda y6ksek cevap oranı ve hayatta kalma s6resinde uzama g6zlenmiştir. İlerlemiş over kanserli hastalarda 3 saatlik inf6zyonla paklitaksel/sisplatin uygulamasıyla siklofosfamid/sisplatin alan

hastalar karşılaştırıldığında artan nörotoksisite, artralji ve miyalji fakat azalan miyelosupresyon gözlenmiştir.

Meme kanserinde adjuvan tedavide, nod pozitif meme kanserli 3121 hasta, adjuvan paklitaksel terapisi almış ya da 4 kür doksorubisin ve siklofosfamid (CALG 9344, BMS CA 139-223) sonrasında kemoterapi görmemiştir. Ortalama takip süresi 69 ay olmuştur. Sonuçta, paklitaksel hastalarının AS terapisini tek başına alan ($p = 0.0014$) hastalara oranla hastalığın tekrarlama riskinde %18 oranında ve ölüm riskinde %19 oranında önemli bir azalma sağlanmıştır. Retrospektif analizler, bütün hasta alt sınıflarında yararı göstermiştir. Hormon reseptör negatif olan/bilinmeyen tümörlü hastalarda hastalığın tekrarlama riskinin azalma oranı %28 (%95CI: 0.59–0.86) olmuştur. Hormon reseptör pozitif tümörlü alt grup hastalarda hastalığın tekrarlama riskinin azalma oranı %9 (%95CI: 0.78–1.07)'dur. Bununla birlikte çalışma dizaynı, antrasiklin ve siklofosfamidin 4 kürden fazla uygulanmasına göre oluşturulmamıştır. Gözlenen etkilerin iki kol (Antrasiklin ve siklofosfamid 4 döngü; antrasiklin ve siklofosfamid + paklitaksel 8 döngü) arasındaki kemoterapi süresine kısmen bağlı olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, paklitaksel ile adjuvan tedavisi, antrasiklin ve siklofosfamid terapisini uzatmak için alternatif olarak görülmektedir.

Nod pozitif meme kanseri adjuvan terapisi, benzer dizaynı ikinci büyük klinik çalışmasında, 3060 hastaya randomize olarak ya da yüksek dozlarda 225 mg/m^2 4 paklitaksel kürü olmadan takiben 4 kür antrasiklin ve siklofosfamid (NSABP B-28, BMS CA139-270) verilmiştir. Ortalama takip süresi 64 aydır. Paklitaksel hastalarında hastalığın tekrarlama riskinde, tek başına antrasiklin ve siklofosfamid ($p = 0.006$) ile tedavi gören hastalara göre %17'ye kadar önemli bir azalma sağlanmıştır. Paklitaksel tedavisi ile %7'ye (%95CI: 0.78–1.12) kadar ölüm risk oranında azalma sağlanmıştır. Tüm alt grup analizleri paklitakseli desteklemektedir. Bu çalışmadaki hormon reseptör pozitif tümörlü hastalarda hastalığın tekrarlama riskinde %23 (%95CI: 0.6–0.92), hormon reseptör negatif tümörlü hastalarda hastalığın tekrarlama riskinde %10 (%95CI: 0.7–1.11) oranında azalma görülmüştür.

Metastatik meme kanseri ilk seçenek tedavisinde, paklitakselin etkinlik ve güvenilirliği, iki pivot, randomize, kontrollü açık çalışmayla değerlendirilmiştir. Birinci çalışmada (BMS CA 139-278), bolus doksorubisini (50 mg/m^2) takiben 24 saat paklitaksel (220 mg/m^2 3 saatlik infüzyon) (AT) kombinasyonu, standart FAS rejimi ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, doksorubisin 50 mg/m^2 , siklofosfamid 500 mg/m^2) ile karşılaştırılmıştır. Her iki uygulama her 3 haftada 8 kür olarak yapılmıştır. Bu randomize çalışmada metastatik meme kanserli, önceden kemoterapi almamış ya da yalnızca antrasiklin olmayan kemoterapide adjuvan tedavisi almış 267 hasta kaydedilmiştir. Sonuçlar AT alan hastalarda ilerleme zamanları FAS tedavisi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık (8.2'ye karşı 6.2 ay, $p=0.029$) göstermiştir. Ortalama hayatta kalma oranı FAS'a karşı paklitaksel/doksorubisin (18.3'e karşı 23 ay, $p=0.004$) yönündedir. AT ve FAS tedavilerinde sırasıyla %7 ve %50 taksan içeren takip kemoterapide %44 ve %48'dir. Ayrıca tüm cevap oranı AT kolunda FAS koluna göre anlamlı derecede yüksektir (%68'e karşı %55). Tam cevap paklitaksel/doksorubisin hastalarının %19'unda, FAS grubunda hastaların %8'inde görülmüştür. Sonuçta tüm etkinlik sonuçları, körlü bağımsız derlemelere uygunluk göstermektedir.

İkinci pivot çalışmada paklitaksel ve Herceptin® kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliği planlanmış alt grup analizi HO648g çalışması (önceden adjuvan antrasiklin tedavisi almış metastatik meme kanserli hastalar) ile değerlendirilmiştir. Herceptin® etkinliği paklitaksel ile

kombine halde önceden adjuvan antrasiklin tedavisi görmemiş hastalarda onaylanmamıştır. Metastatik meme kanserli, kuvvetli pozitif HER2'li (2+ ya da 3+ immünohistokimyasal yollarla ölçülmüş) önceden antrasiklinlerle tedavi edilmiş 188 hastada her üç haftada, trastuzumab (4 mg/kg yükleme dozu ve sonrasında haftalık 2 mg/kg) ve paklitaksel (175 mg/m²) 3 saatlik infüzyon kombinasyonu ile tek olarak paklitaksel (175 mg/m²) 3 saatlik infüzyonla tedavi karşılaştırılmıştır. Paklitaksel en az 3 haftada en az 6 kür, trastuzumab hastalık ilerleyinceye kadar haftalık olarak verilmiştir. Çalışma paklitaksel/trastuzumab kombinasyonunun, tek başına paklitaksel kullanımı ile karşılaştırdığında hastalık ilerleme zamanı dönemleri (6.9'a karşı 3 ay), cevap oranı (%41'e karşı %17) ve cevap süresinde (10.5'e karşı 4.5 ay) anlamlı derecede yararlı olduğunu göstermektedir. Paklitaksel/trastuzumab kombinasyonunda en önemli toksisite kardiyak disfonksiyon olmuştur (Bkz. 4.8).

İlerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavisinde 175 mg/m² paklitakseli takiben 80 mg/m² sisplatin ile iki faz III çalışması (paklitaksel içeren rejim uygulanan 367 hasta) değerlendirilmiştir. Her iki çalışma da randomizedir. Biri 100 mg/m² sisplatin ile karşılaştırma, diğeri 100 mg/m² tenipozitin kullanılmasını takiben karşılaştırma için 80 mg/m² sisplatinin kullanıldığı (karşılaştırıcı 367 hasta) çalışmadır. Sonuçlar her bir vaka için benzerdir.

Primer sonuçlar için, mortalite, paklitaksel içeren rejim ile karşılaştırıcı arasında anlamlı bir fark (ortalama hayatta kalma süresi paklitaksel içeren rejimde 8.1 ve 9.5 ay, karşılaştırıcı rejimde 8.6 ve 9.9 aydır.) göstermemektedir. Benzer olarak, ilerlemesiz hayatta kalma süresi iki tedavi arasında anlamlı farklılık göstermemektedir. Klinik cevap oranları dönemler içinde anlamlı yararlar mevcuttur. Yaşam kalitesi sonuçları paklitaksel içeren rejimlerde, tat alma kaybı dönemi ve periferik nöropati (p < 0.008) sürelerinin daha kısa olduğunun açık kanıtının sağlanması yararı söz konusudur.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu tedavisinde, paklitakselin etkinlik ve güvenilirliği ilerlemiş Kaposi sarkomalı, önceden sistemik kemoterapi ile tedavi edilmiş hastalarda karşılaştırmalı olmayan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Başlıca bitiş noktası en iyi tümör cevabı olmuştur. 107 hastanın 63'ünde lipozomal antrasiklin rezistansı hesaba katılır. Bu alt grubun çekirdek etkinlik popülasyonu oluşturması hesaplanmıştır. Tüm başarı oranı (tam/parsiyel cevap) lipozomal antrasiklin-rezistan hastalarda 15 kür tedavi sonrasında %57 (CI 44–%70)'dir. Cevapların %50'den fazlası 3. kürden sonra görülmüştür. Lipozomal antrasiklin-rezistan hastalarda sonuçlar daha önce hiç proteaz inhibitörleri almamış (%55.6) ve paklitaksel ile tedaviden en az 2 ay önceye kadar bir proteaz inhibitörü almamış hastalarla (%60.9) karşılaştırılabilir. Çekirdek popülasyonda hastalığın ilerleme süresi, ortalama 468 gün bulunmuştur (%95 CI 257-NE). Ortalama hayatta kalma süresi hesaplanmamıştır; fakat %95 güven aralığında en düşük 617 gündür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İntravenöz uygulamayı takiben, paklitakselin plazma konsantrasyonları bifazik düşüş gösterir.

Paklitakselin farmakokinetiği 135 ve 175 mg/m² dozlarında ve 3 ve 24 saatlik infüzyonlarda değerlendirilmiştir. Ortalama terminal yarılanma ömrü 3–52.7 saat aralığındadır ve total vücut

klerensi 11.6 ile 24.0 l/saat/m²'dir. Toplam vucüt klerensi, paklitakselin plazma konsantrasyonu arttıkça azalma gösterir.

Dağılım:

Ortalama kararlı durum dağılım hacmi 198 ila 688 l/m²'dir ki bu paklitakselin yaygın ekstravasküler dağılımının ve/veya dokulara bağlandığının göstergesidir.

Kaposi sarkomalı 19 hastada 100 mg/m² intravenöz 3 saatlik infüzyon dozunu takiben, ortalama C_{maks} 1.530 ng/ml (761–2.860 aralığında) ve ortalama EAA 5.619 ng.sa/ml (2.609–9.428 ng.sa/ml)'dir. Klerens 20.6 l/sa/m² (11–38 l/sa/m² aralığında) ve dağılım hacmi 291 l/m² (121–638 aralığında)'dir. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 23.7 saat (12–33 sa. aralığında)'tir.

Paklitakselin çoklu uygulamasıyla, biriktiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

In vitro, insan serum proteinlerine bağlanma çalışmaları, ilacın %89–98 oranında serum proteinlerine bağlandığını göstermiştir. Simetidin, ranitidin, deksametazon ya da difenhidramin varlığı paklitakselin proteinlere bağlanmasını etkilemez.

Biyotransformasyon:

Paklitakselin metabolizması insanlarda tam olarak aydınlatılmamıştır. Karaciğerde metabolizma ve safra klerensi, paklitaksel metabolizması için temel mekanizma olabilir. Paklitaksel başlıca sitokrom P450 (CYP450) enzimleri ile metabolize edilmektedir. Radyoaktif işaretli paklitaksel uygulamasını takiben ortalama %26.2 ve %6 radyoaktivite feçes içinde sırasıyla 6 α -hidroksipaklitaksel ve 3¹-p-dihidroksipaklitaksel olarak atılmıştır. Hidroksillenmiş metabolitlerin oluşumu CYP2C8, CYP3A4 ve her ikisi -2C8 ve -3A4 ile kataliz edilmektedir.

Paklitakselin böbrek ya da karaciğer disfonksiyonu durumunda 3 saatlik infüzyonunu takiben metabolizması formal olarak araştırılmamıştır. Hemodiyalize giren ve 3 saatlik 135 mg/m² dozda paklitaksel uygulanan hastalar için farmakokinetik parametreler diyalize girmeyen hastalarla aynı aralıklar içindedir.

Eliminasyon:

Dozun %1.3 ila %12.6'sı değişmeden idrara geçer ve bu yoğun renal olmayan klerensin göstergesidir.

Doğrusal/doğrusal olmayan durum :

Artan dozlarda uygulanan 3 saatlik infüzyonlar lineer olmayan farmakokinetik sonuçlar vermiştir. 135 mg/m²'lik doz %30 arttırılarak 175 mg/m²'ye çıkartıldığı zaman C_{maks} ve EAA (eğri altında kalan alan) değerleri sırasıyla %75 ve %81 artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet :

Sistemik paklitaksel maruziyetinde hastalar arası değişkenlik minimumdur.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği :

Paklitakselin böbrek ya da karaciğer disfonksiyonu durumunda 3 saatlik infüzyonunu takiben metabolizması formal olarak araştırılmamıştır. Hemodiyalize giren ve 3 saatlik 135 mg/m²

dozda paklitaksel uygulanan hastalar için farmakokinetik parametreler diyalize girmeyen hastalarla aynı aralıklar içindedir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki-ler

Paklitaksel ve doksorubisinin eş zamanlı kullanıldığı klinik çalışmalarda, doksorubisinin ve metabolitlerinin dağılma ve eliminasyonu uzar. Paklitaksel doksorubisinden hemen sonra uygulandığında, doksorubisine total maruz kalma, iki ilacın 24 saatlik aralıkla uygulanmasına kıyasla %30 daha yüksek olur.

Paklitakselin diğer terapilerle kombinasyon halinde kullanılması için lütfen, sisplatin, doksorubisin veya trastuzumab kullanımı üzerine bilgi için bu tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Paklitakselin karsinojenik potansiyeli araştırılmamıştır. Bununla beraber farmakodinamik etki mekanizması değerlendirildiğinde paklitaksel potansiyel bir karsinojenik ve genotoksik ajandır. Paklitakselin mutajenik olduğu *in vitro* ve *in vivo* memeli test sistemlerinde gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Makrogolgliserol risinoleat

Susuz etanol

Susuz sitrik asit

6.2 Geçimsizlikler

Hastanın plastik PVC infüzyon torbaları, setleri ya da diğer tıbbi gereçlerden sızabilecek DEHP [di-(2-etilhekzil)ftalat] ile etkileşimini engellemek için, seyreltilmiş VİTAX solüsyonları, tercihen PVC olmayan şişelerde (cam, polipropilen) ya da plastik torbalarda (polipropilen, poliolefin) saklanmalı ve polietilen kaplı uygulama setleri ile hastaya uygulanmalıdır. Kısa giriş ve/veya çıkışlı plastik PVC borular taşıyan filtre cihazları kullanıldığında belirgin DEHP sızıntısı görülmemiştir.

Geçimlilik çalışmalarının olmadığı durumlarda, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

VİTAX kullanılıncaya kadar, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında orijinal ambalajında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Donma, ürün üzerine olumsuz etkilere neden olmamaktadır. Açılmamış flakonlar soğutulduğunda, çökelti oluşabilir. Ancak oda sıcaklığında çalkalamadan ya da çok az çalkalandığında yeniden çözülür. Eğer solüsyon bulanık görünüyorsa ya da çözünmeyen çökeltiler varsa flakon kullanılmamalı ve atılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan ürün seyreltildikten sonra derhal kullanılmalıdır. 24 saatlik infüzyon süresince solüsyonun görünümünü düzenli aralıklarla kontrol edilmeli ve çökelti oluşumu varsa infüzyon uygulaması durdurulmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

VİTAX 300 mg/ 50 ml İV infüzyon için konsantre solüsyon içeren flakon, steril olarak omniflex-plus kaplı, koyu gri bromobütil kauçuk tıpa ve alüminyum üst conta içeren Tip I cam flakonda.

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

VİTAX antineoplastik bir ilaçtır ve dikkatle kullanılmalıdır. Çözelti seyreltmeleri özel alanlarda sorumlu personel tarafından aseptik koşullarda yapılmalıdır.

Eldiven kullanılmalıdır.

Deri ve mukoz membranlarla temas etmemesi için gereken önlemler alınmalıdır. Eğer VİTAX deri ile temas ederse derhal su ve sabunla yıkanmalıdır. Deriyle teması yanma ve kızarıklığa yol açar. Mukoz membranlarla temas ederse bol suyla yıkanmalıdır.

İnhalasyonu takiben dispne, göğüs ağrısı, boğazda yanma ve bulantı görülebilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

| | |
|-------------|--|
| -Adı | : Dr. F. Frik İlaç San. ve Tic.A.Ş. |
| -Adresi | : Aydınevler Mah. Sanayi Cad. 42 34854 Küçükyalı-İstanbul |
| -Telefon No | : 0.216. 388 32 75 |
| -Faks No | : 0.216. 417 10 06 |

8. RUHSAT NUMARASI

127 / 72

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

| | |
|------------------------|--------------|
| İlk ruhsat tarihi | : 13.05.2009 |
| Ruhsat yenileme tarihi | : |

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ