

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SINDAXEL 30 mg/5 mL İ.V. İnfüzyon İçin Konsantre Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir mL’de;

Etkin madde:

Paklitaksel 6 mg/mL

Yardımcı maddeler:

Etanol	385.0 mg/mL
Makrogolgliserol risinoleat (polioksil kastor yağı)	527.0 mg/mL içerir.

“Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız”.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi

Berrak, renksizden soluk sarıya dek değişen renklerde, hafifçe visköz konsantre enjektabl solüsyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Over kanseri:

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

Meme kanseri:

Erken evre adjuvan tedavide

- SINDAXEL’in nod pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde Antrasiklin ve Siklofosfamid tedavisini takiben kullanımı endikedir.

İlk seçim tedavide

- SINDAXEL, 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 (immunohistokimyasal yöntem ile 3 pozitif veya FISH tekniği ile pozitif) olduğu tayin edilen hastalarda trastuzumab ile kombine olarak endikedir.

İkinci seçenek tedavide

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

İlerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanseri:

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

Kaposi sarkoma

- AIDS'e bağlı Kaposi sarkomunun ikinci seçenek tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli-

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının önlenmesi için paklitaksel uygulamasından önce hastaların tümüne bir ön tedavi uygulanmalıdır. Bu ön tedaviler paklitaksel verilmeden yaklaşık 6 ve 12 saat önce oral yolla uygulanan veya 30 ila 60 dakika önce intravenöz yolla uygulanan 20 mg deksametazon (Kaposi sarkomu hastaları için 8-20 mg), 30 ila 60 dakika önce intravenöz yolla uygulanan 50 mg difenhidramin ve 30 ila 60 dakika önce 300 mg simetidin veya 50 mg ranitidin dozlarını içerebilir.

İlerlemiş veya metastatik over kanseri tedavisi:

Over kanserinin birinci seçenek tedavisinde: Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda her üç haftada bir 3 saatlik iv. infüzyon ile 175 mg/m^2 dozunda uygulanır. Alternatif olarak her 3 haftada bir 24 saatlik iv infüzyon ile 135 mg/m^2 'lik miyelosupresif bir doz kullanılabilir. Bir platin bileşiği ile kombine edilerek kullanılacak ise, SINDAXEL platin bileşiğinden önce verilmelidir.

Over kanserinin ikinci seçenek tedavisinde: Daha önceden kemoterapi görmüş hastalarda önerilen rejim, her üç haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m^2 'dir.

Meme kanseri tedavisi:

- Meme kanserinin adjuvan tedavisi: SINDAXEL, antrasiklin, siklofosfamid tedavisini takiben 4 kür olarak her üç haftada bir, 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m^2 dozunda uygulanır.
- İlerlemiş veya metastatik meme kanserinin ilk seçenek, kombinasyon tedavisi: Paklitaksel, doksorubisin (50 mg/m^2) ile kombine kullanılırken, doksorubisinden 24 saat sonra verilmelidir. Önerilen paklitaksel dozu her 3 haftada bir, 3 saatte intravenöz yoldan 220 mg/m^2 'dir.

Paklitaksel'in trastuzumab ile kombine kullanımında tavsiye edilen dozu, kürler arasında 3 hafta bırakılarak 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m^2 'dir. Paklitaksel infüzyonuna trastuzumabın ilk dozunu izleyen gün veya önceki trastuzumab dozu iyi tolere edilmişse trastuzumabın daha sonraki dozlarının hemen ardından başlanabilir.

Metastatik meme kanserinin tek ajan tedavisi (İkinci seçim tedavi): Başlangıçtaki kemoterapinin başarısız olması veya altı aylık adjuvan kemoterapi sırasında nüks görülmesi

halinde, her üç haftada bir, üç saatlik intravenöz infüzyonla uygulanan 175 mg/m² paklitaksel tedavisinin etkin olduğu gösterilmiştir.

Haftalık uygulama; SINDAXEL 80-100 mg/m² dozunda bir saatlik infüzyonla uygulanabilir.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisi:

Kombinasyon tedavisi: daha önceden tedavi görmemiş hastalarda her 3 haftada bir 3 saatlik i.v. infüzyonla 175 mg/m² dozunda uygulanır. Alternatif olarak her 3 haftada bir 24 saatlik i.v. infüzyonla 135 mg/m²'lik daha miyelosupresif bir doz kullanılabilir. Bir platin bileşiği ile kombine edilerek kullanılacak ise paklitaksel, platin bileşiğinden önce verilmelidir.

Tek ajan tedavisi: Paklitaksel 175 - 225 mg/m² dozunda her 3 haftada bir, 3 saatlik i.v. infüzyonla uygulanır.

Solid tümörü olan hastalarda (meme, over ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) daha sonraki paklitaksel dozları, nötrofil sayısı en az >1500 hücre/mm³ ve trombosit sayısı en az >100000 hücre/mm³ olana kadar uygulanmamalıdır. Ciddi nötropeni (<500 hücre/mm³) ya da ciddi periferik nöropati gelişen hastalarda daha sonraki ilaç uygulamalarında doz % 20 azaltılmalıdır. Nörotoksisite insidansı ve nötropeni şiddeti dozla birlikte artmaktadır.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu tedavisi:

Her üç haftada bir üç saatlik intravenöz infüzyonla 135 mg/m² veya her iki haftada bir üç saatlik intravenöz infüzyonla 100 mg/m² dozunda paklitaksel tedavisi önerilmektedir (istenen yoğunluk 45-50 mg/m²/hafta).

Takip eden paklitaksel dozları, hastanın toleransına göre ayarlanır.

İlerlemiş HIV hastalığı olan kişilerde immünosupresyona bağlı olarak aşağıdaki ilaç tedavileri önerilmiştir:

- 1) Ön tedavi ilaçlarından biri olan deksametazonun dozu oral yolla 10 mg'a (oral yolla 20 mg yerine) düşürülür.
- 2) Paklitaksel tedavisi ancak nötrofil sayısı en az 1000 hücre/m³ olduğunda başlatılır veya yeniden uygulanır.
- 3) Sonraki paklitaksel kürlerinin dozu ciddi nötropeni (bir hafta veya daha uzun süreyle nötrofil <500 hücre/mm³) olan hastalarda azaltılır ve
- 4) Klinik açıdan endike olduğunda eşzamanlı olarak hematopoietik büyüme faktörü (G-CSF) tedavisi başlatılır.

Uygulama şekli:

Paklitaksel konsantre infüzyon çözeltisi, intravenöz olarak uygulanır.

Uygulama sırasında eldiven kullanılması önerilmektedir.

Ekstravazasyon reaksiyonu için spesifik bir tedavi şu anda bilinmemektedir. Ekstravazasyon olasılığı nedeniyle ilacın uygulanması sırasında olası infiltrasyon için uygulama yerinin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Hazırlama ve uygulama önlemleri:

SINDAXEL antineoplastik bir ilaçtır ve dikkatle kullanılması gerekir. Solüsyon seyreltmeleri, özel alanlarda, sorumlu personel tarafından aseptik koşullarda hazırlanmalıdır. Eldiven kullanılmalıdır. Deri ve mukoz membranlar ile temas etmemesi için gereken önlemler alınmalıdır. Eğer SINDAXEL deri ile temas ederse, derhal su ve sabunla yıkanmalıdır. Deri ile teması yanma ve kızarıklığa yol açar. Mukoz membranlar ile temas ederse de bol su ile yıkanmalıdır. İnhal edilirse, dispne, göğüs ağrısı, boğazda yanma ve bulantı rapor edilmiştir.

İntravenöz uygulamanın hazırlanması:

Paklitaksel, infüzyondan önce seyreltilmelidir. Paklitaksel 0.3 ila 1.2 mg/mL nihai konsantrasyon elde edilmek üzere enjektabl %0.9 NaCl çözeltisi, enjektabl %5 Dekstroz çözeltisi, enjektabl %5 Dekstroz ve %0.9 NaCl çözeltisi ya da % 5 dekstrozlu Ringer çözeltisi ile nihai konsantrasyon 0.3-1.2 mg/mL olacak şekilde aseptik tekniklerle seyreltilmelidir. Solüsyon oda sıcaklığında (25°C) ve oda ışığında 27 saat stabil kalır. Seyreltilen solüsyonlar buzdolabında saklanmamalıdır.

Solüsyonlar hazırlanırken, formülasyondaki taşıyıcı nedeni ile bulanıklık gösterebilirler ve bu bulanıklık filtrasyon ile giderilemez. Paklitaksel membran mikroporları 0.22 mm'den büyük olmayan bir in-line filtresi ile uygulanmalıdır. Intrapur Inline Filtre (0.22 µm) ile yapılan çalışmalarda potens kaybı belirtilmemiştir.

Genellikle 24 saatlik infüzyonun sonuna doğru solüsyonda çökme bildirilmiştir. Bu çökmenin sebebi henüz bilinmemekle beraber muhtemelen seyreltilen solüsyonun supersatürasyonuna bağlıdır. Çökelti riskini azaltmak için, paklitaksel dilüsyondan hemen sonra kullanılmalı ve çok fazla çalkalanmamalıdır. İnfüzyon setleri kullanılmadan önce iyice durulanmalıdır. İnfüzyon sırasında solüsyonun görünümü düzenli aralıklarla kontrol edilmeli ve eğer çökelti varsa infüzyon kesilmelidir.

Parenteral müstahzarlar çözelti ve kabın uygun olduğu durumlarda uygulama öncesinde görünür partikül ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir.

Paklitakselin içerdiği polioksietil kastor yağı, polivinil klorür (PVC) kaplardan zaman ve konsantrasyona bağlı DEHP [di-(2-etilheksil)ftalat] sızmasına neden olabilir. Dilüe olmamış konsantrenin, infüzyon solüsyonlarının hazırlanmasında kullanılan plastik PVC (polivinilklorid) aletlerle temas etmemesi gerekir. Hastanın PVC infüzyon torbalarından, setlerinden ya da diğer tıbbi cihazlardan sızabilecek olan DEHP [di-(2-etilheksil)ftalat] ile temasını en aza indirmek için seyreltilen paklitaksel solüsyonları tercihan cam veya polipropilen şişelerde ya da plastik torbalarda (polipropilen, poliolefin) saklanmalı ve polietilen kaplı uygulama setleri ile hastaya verilmelidir.

Ekstre edilebilir plastikleştirici DEHP [di-(2-etilheksil)ftalat] varlığına ilişkin toplanan veriler, dilüsyonların PVC kaplarda hazırlandığında düzeylerin zaman ve konsantrasyona bağlı olarak arttığını göstermektedir. Sonuç olarak plasifiyan içeren PVC kapları ve uygulama setlerinin kullanımı önerilmemektedir. Seyreltilmemiş konsantrenin plasifiyan içeren PVC ekipman veya infüzyonluk çözelti hazırlamak için kullanılan cihazlarla teması önerilmemektedir.

Paklitaksel, mikropor membranı en fazla 0.22 mikron olan bir kateter filtresi aracılığıyla uygulanmalıdır. PVC kaplı kısa giriş ve çıkış tüpüne sahip IVEX-2® filtreleri gibi filtre cihazlarının kullanımı anlamlı bir DEHP sızıntısına neden olmamıştır.

Tıpanın yırtılmasına ve sonuç olarak paklitaksel çözeltisinin sterilitésinin etkilenmesine neden olduğu için Chemo-Dispensing Pin aleti veya sivri uçlu benzer cihazlar paklitaksel flakonlarıyla kullanılmamalıdır.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliğı:

Böbrek yetmezliğı:

Hafif-orta derecede böbrek yetmezliğı olan hastalarda dozda değışiklikler önerebilmek için yeterli veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.2). Ciddi böbrek yetmezliğı olan hastalarda SINDAXEL kullanımı önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliğı:

Karaciğer yetmezliğı olan hastalar, özellikle grade III-IV miyelosupresyon açısından yüksek risk taşımaktadır. İlk kürdeki tedaviye ilişkin olarak 3 ve 24 saatlik infüzyonlardaki dozaj ayarlaması önerileri Tablo 1’de gösterilmektedir. Daha sonraki kürlerde yapılacak doz azaltımları bireysel toleransa göre yapılmalıdır. Hastalar belirgin miyelosupresyon gelişimi açısından yakından izlenmelidir.

Şiddetli karaciğer yetmezliğıne sahip hastalarda paklitaksel tedavisi önerilmemektedir.

Tablo 1: Klinik çalışma verilerine göre karaciğer yetmezliğı olan hastalarda dozlam önerileri ^a			
Karaciğer yetmezliğinin derecesi			
Transaminaz Düzeyleri		<u>Bilirubin</u> düzeyleri ^b 24-saatlik infüzyon	Önerilen paklitaksel dozu ^c
<2 x NÜS	ve	≤ 1.5 mg/dL	135 mg/m ²
2 - <10 x NÜS	ve	≤ 1.5 mg/dL	100 mg/m ²
<10 x NÜS	ve	1.6 - 7.5 mg/dL	50 mg/m ²
≥ 10 x NÜS	veya	> 7.5 mg/dL	Önerilmemektedir
		3 saatlik infüzyon	
<10 x NÜS	ve	≤ 1.25 x NÜS	175 mg/m ²
<10 x NÜS	ve	1.26 - 2.0 x NÜS	135 mg/m ²
<10 x NÜS	ve	2.01 - 5.0 x NÜS	90 mg/m ²
≥ 10 x NÜS	veya	> 5.0 x NÜS	Önerilmemektedir
^a Bu öneriler karaciğer yetmezliğı olmayan hastalarda 24 saatlik infüzyonla 135 mg/m ² veya 3 saatlik infüzyonla 175 mg/m ² uygulamasına dayanmaktadır; diğer rejimler için (örn, AIDS’e bağlı Kaposi sarkomu) doz ayarlama önerisi yapılması için veri yoktur.			
^b 3 ve 24 saatlik infüzyon programları arasında bilirubin düzeylerine ilişkin kriterlerdeki farklılıklar klinik çalışma tasarımındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.			
^c Dozaj önerileri tedavinin ilk kürüne yöneliktir; sonraki kürlerde yapılacak diğer doz azaltımları bireysel toleransa göre yapılmalıdır.			

Pediyatrik popölasyon: Paklitakselin 18 yaş altındaki hastalardaki güvenilirliğı ve etkinliğı kanıtlanmamıştır. Kullanılmamalıdır.

Geriatrik popölasyon: Çalışmaların çoğunda ciddi miyelosupresyon, bazı çalışmalarda da ciddi nöropati yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir. Kardiyovasküler olaylarda artış da görülmüştür. SINDAXEL’in etkinliğı yaşlı ve genç

hastalarda aynı gibi görünmüştür; ancak, çalışmaya katılan yaşlı hasta sayısının düşük olması nedeni ile karşılaştırmalı etkinlik kesin olarak belirlenememiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- İçerdiği etkin madde (paklitaksel) veya özellikle makrogolgliserol risinoleat (polioksil kastor yağı) olmak üzere formüldeki diğer bileşenlerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Başlangıçta nötrofil sayımı <1500 hücre/ mm^3 olan solid tümörlü veya başlangıç ya da takip eden nötrofil sayımları <1000 hücre/ mm^3 olan AIDS'e bağlı Kaposi Sarkomlu hastalarda
- Kaposi sarkomlu hastalarda ayrıca eş zamanlı, ciddi, kontrol edilmeyen enfeksiyonların eşlik ettiği durumlarda kontrendikedir.
- Gebelik ve laktasyonda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Paklitaksel ancak, kanserde kullanılan kemoterapötik maddelerin kullanımında deneyimli bir hekim gözetiminde uygulanmalıdır. Özellikle aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi komplikasyonların uygun tedavisi ancak yeterli tanı ve tedavi imkânları mevcut olduğunda mümkündür.

Eğer paklitaksel cilde temas ederse derhal su ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Deriyle teması yanma ve kızarıklığa yol açar. Topikal maruziyeti takiben karıncalanma, yanma ve kızarıklık gibi olaylar meydana gelmektedir.

Paklitaksel mukoz membranlarla temas ederse membranlar su ile iyice yıkanmalıdır. Solunması halinde dispne, göğüs ağrısı, gözlerde yanma, boğazda ağrı ve bulantı bildirilmiştir.

Hayvanlarda yapılan lokal tolerans çalışmalarında intraarteryel uygulamadan sonra şiddetli doku reaksiyonları görüldüğünden intraarteryel paklitaksel uygulamasından kaçınılması için önlemler alınmalıdır.

İntravenöz uygulama sırasında ekstrevasasyon açısından infüzyon bölgesi yakından gözlenmelidir. Ekstrevasasyona bağlı reaksiyonlar dahil enjeksiyon yeri reaksiyonları genelde hafif olup eritem, hassasiyet, ciltte renk değişikliği veya enjeksiyon yerinde şişliği içermiştir. Bu reaksiyonlar 3 saatlik infüzyona kıyasla 24 saatlik infüzyonda daha sık meydana gelmiştir. Farklı bir bölgeye paklitaksel uygulamasını takiben daha önce ekstrevasasyon meydana gelen bölgede cilt reaksiyonlarının nüksü seyrek şekilde bildirilmiştir.

Paklitaksel tedavisinden önce hastalara kortikosteroidler, antihistaminikler ve H_2 reseptör antagonistleri ile premedikasyon uygulanmalıdır (bakınız bölüm 4.2)

Paklitaksel bir platin bileşiği ile kombine olarak verildiği zaman platin bileşiğinden önce verilmelidir.

Anafilaksi ve aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Siklosporin konsantre infüzyon çözeltisi ve tenipozid konsantre enjeksiyon çözeltisi içeren ürünlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan hastalara paklitaksel uygulanmamalıdır.

Hastaların tümüne paklitaksel tedavisinden önce, alerji engelleyici ön tedavi uygulanmalıdır.

Yüzde ve boyunda kızarıklık, cilt reaksiyonu, dispne, hipotansiyon veya taşikardi gibi minör semptomlar tedaviye ara verilmesini gerektirmemektedir. Bununla birlikte hastaların %2 - %4'ünde tedavi gerektiren hipotansiyon, bronkodilatör gerektiren dispne, anjiyoödem ve jeneralize ürtiker gibi anafilaksi ve şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları paklitaksel tedavisinin derhal kesilmesini ve agresif semptomatik tedavi uygulanmasını gerektirmektedir. Bu tür bir olaydan sonra yeniden paklitaksel uygulaması riski göze alınmamalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddeti ve frekansı paklitaksel dozu veya programından etkilenmemiştir. Faz 3 ikinci basamak over kanseri çalışmasında 24 saatlik infüzyona kıyasla 3 saatlik infüzyon aşırı duyarlılık reaksiyonlarında daha yüksek bir artışla ilişkilendirilmemiştir. Üçüncü kürden sonra şiddetli reaksiyonlar gözlenmemiş ve şiddetli semptomlar genelde paklitaksel infüzyonunun ilk saati içerisinde meydana gelmiştir.

Kemik iliği supresyonu:

Kemik iliği supresyonu (temelde nötropeni) doza bağlı olup paklitaksel tedavisinin doz sınırlayıcı toksitesidir. En düşük nötrofil düzeyleri ortalama 11 günde meydana gelmiştir 135 mg/m² dozu uygulanan hastalarda, 175 mg/m² dozu uygulanan hastalara göre nötropeni görülme sıklığı daha düşüktür. Aynı çalışmada 3 saatlik uygulamaya kıyasla 24 saatlik uygulama şiddetli nötropeni (<500 hücre/mm³) daha sık görülmüş ve infüzyon süresi miyelosupresyon üzerinde dozdan daha büyük bir etki yaratmıştır. Daha önce radyoterapi uygulanması, nötropeni sıklığını ve şiddetini artırmamıştır. nötropeni kümülatif maruziyetle artmamış, daha sık veya daha şiddetli oluşmamıştır. Sisplatin ile kombinasyonunda nötropeni ve şiddetli nötropeni insidansı, sisplatin + siklofosfamid kombinasyonundan daha yüksektir. Şiddetli nötropeni yaşayan hastalarda G-CSF dahil destek tedavisi kullanımı önerilmektedir.

Temelde nötropeni olmak üzere şiddetli olabilen ve enfeksiyona neden olabilen kemik iliği supresyonunun izlenmesi için paklitaksel alan hastaların tümünde sıklıkla periferik kan sayımı yapılması önerilmektedir. Nötrofil sayımı $\geq 1500/\text{mm}^3$ (Kaposi sarkomu hastaları için $\geq 1000/\text{mm}^3$) ve trombosit sayımı $\geq 100000/\text{mm}^3$ (Kaposi sarkomu hastaları için $\geq 75000/\text{mm}^3$) olana kadar hastaya tedavi uygulanmamalıdır.

Trombositopeni yaygın olmakla birlikte hemen hemen hiç şiddetli düzeye çıkmamıştır (<50.000 hücre/mm³). Hemorajik epizodların büyük bir kısmı lokal olup bu olayların frekansı paklitaksel enjeksiyon dozu ve programı ile ilişkisizdir. Adjuvan meme kanseri çalışmasında şiddetli trombositopeni ve Trombosit transfüzyonu insidansı doksorubisin dozuyla artmıştır. Vakaların %16'sında şiddetli olmak üzere (Hb<8 g/dL) hastaların %78'inde anemi (Hb<11 g/dL) gözlenmiştir.

Enfeksiyonlar:

Hastaların %30'u ve kürlerin %9'unda enfeksiyöz epizodlar meydana gelmiştir. İdrar yolları enfeksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonları en sık bildirilen enfeksiyöz komplikasyonlardır. İlerlemiş HIV hastalığı ve düşük riskli AIDS'e bağlı Kaposi sarkomlu immün yetmezlikli hastaların %61'inde en az bir nozokomiyal enfeksiyon bildirilmiştir.

Ağır kalp iletim anormallikleri:

Paklitaksel tedavisi sırasında hastaların < %1'inde şiddetli iletim anomalileri gösterilmiş ve bazı vakalarda pacemaker takılması gerekmiştir. Paklitaksel infüzyonu sırasında hastada ciddi iletim anomalileri gelişirse uygun tedavi uygulanmalı ve sonraki paklitaksel kürleri sırasında elektrokardiyografik izlem yapılmalıdır.

Kardiyovasküler:

Paklitaksel uygulaması sırasında hipotansiyon, bradikardi ve hipertansiyon gözlenmiş olmakla birlikte bu reaksiyonlar genelde tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Hipertansiyon oluşması veya nüksü nedeniyle paklitaksel infüzyonlarına bazen ara verilmeli veya tamamen kesilmelidir

Özellikle paklitaksel infüzyonunun ilk saatinde sık sık yaşamsal belirtilerin izlenmesi önerilmektedir. Ciddi iletim anormallikleri olan hastalar dışında, devamlı EKG monitorizasyonu gerekmez. Başta antrasiklin olmak üzere diğer kemoterapilerin uygulandığı hastalarda tipik olarak konjestif kalp yetmezliği bildirilmiştir. AIDS-KS klinik çalışmasında tek bir kalp yetmezliği olgusu da bildirilmiştir.

Paklitaksel, metastatik meme kanserinin ilk seçenek tedavisinde doksorubisin veya trastuzumab ile kombine kullanıldığında kardiyak fonksiyonların izlenmesi önerilir. Paklitakselin söz konusu kombinasyonları ile tedavi düşünüldüğünde hastalar kardiyak geçmiş, fiziksel muayene, EKG, ekokardiyogram ve/veya MUGA incelemelerini kapsayan temel kardiyak değerlendirmeye tabi tutulmalıdırlar. Kardiyak fonksiyon, tedavi süresince her 3 ayda bir devamlı olarak izlenmelidir. İzleme kardiyak bozukluk gelişen hastaların tespit edilmesine yardımcı olabilir. Tedaviyi gerçekleştiren doktor tarafından ventriküler fonksiyon değerlendirmesinin sıklığına karar verilirken uygulanan antrasiklinin dozu (mg/m^2) dikkatle değerlendirilmelidir. Testlerde kardiyak fonksiyonda bozulma görülürse, bu asemptomatik olsa dahi, irreversible kardiyak hasar oluşması potansiyeline karşı tedaviye devam edilmesi halinde sağlanacak klinik yararlar tedaviyi gerçekleştiren doktor tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir. Eğer tedaviye devam edilmesine karar verilirse kardiyak fonksiyon daha sık izlenmelidir.

Sinir sistemi:

Periferik nöropati sıklıkla meydana gelmekle birlikte ciddi semptomlar nadiren görülür ve uygulanacak diğer paklitaksel kürlerinde dozun %20 (Kaposi sarkomu hastaları için %25) azaltılması gerekir. Sisplatin ile kombine kullanımı, bu etkisinde artış meydana getirir.

Genelde nörolojik semptomların frekansı ve şiddeti paklitaksel monoterapisi uygulanan hastalarda doza bağlıdır. Periferik nöropati frekansı kümülatif dozla birlikte artmıştır. Paklitaksel tedavisinin kesilmesinden sonraki birkaç ay içerisinde genelde duyuusal semptomlar düzelmiş veya tamamen geçmiştir. Daha önce uygulanan tedavilere bağlı nöropatiler paklitaksel tedavisi için kontrendikasyon oluşturmaz.

İntergroup birinci basamak over kanseri çalışmasında nörotoksisite nöromotor ve nörosensör olaylara ilişkin raporları da içermiştir. Intergroup ve GOG çalışmalarında yapılan çapraz geçişli nörotoksisite karşılaştırması, paklitaksel sisplatin 75 mg/m^2 ile birlikte verildiğinde şiddetli nörotoksisite insidansının, 24 saatlik infüzyonla verilen 135 mg/m^2 dozuna kıyasla (%3) 3 saatlik infüzyonla verilen 175 mg/m^2 paklitaksel dozunda daha yaygın olduğunu (%21) düşündürmektedir.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) olan hastalarda paklitaksel uygulamasını takiben sisplatin uygulaması, paklitaksel monoterapisi uygulanan over veya meme kanserli hastalardakine kıyasla daha yüksek şiddetli nörotoksisite insidansına neden olmuştur.

Sindirim sistemi:

Psödomembranöz kolit seyrek şekilde bildirilmiştir. Eşzamanlı olarak antibiyotik verilmeyen hastalarda psödomembranöz kolit görülmüştür. Paklitaksel tedavisi sırasında veya hemen sonra meydana gelen şiddetli veya uzun süreli diyare vakalarının ayırıcı tanısı açısından bu reaksiyon dikkate alınmalıdır.

Kaposi sarkomuna sahip hastalarda nadiren şiddetli mukozit görülebilir. Mukozit dozaj programına bağlı olup 3 saatlik infüzyona kıyasla 24 saatlik infüzyonda daha sık şekilde meydana gelmiştir. Eğer şiddetli bir reaksiyon olursa, paklitaksel dozu %25 azaltılmalıdır. Paklitaksel + sisplatin tedavisinde bulantı ve kusma insidansı, paklitaksel monoterapisinden yüksek görünmektedir.

Solunum sistemi:

Paklitaksel akciğer radyoterapisi ile kombinasyon halinde verilebilir ve kronolojik sıradan bağımsız şekilde intersitisyel pnömoni gelişimine katkıda bulunur.

Karaciğer yetmezliği:

Hafifçe bozulmuş hepatik fonksiyona sahip hastalarda, 3 saatlik infüzyon şeklinde uygulandığında paklitaksel toksisinde artış olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Paklitaksel, serum total bilirubin düzeyleri üst normal sınırın >2 katı olan hastalarda miyelotoksitesinin alevlenebildiği konusunda sınırlı veri mevcuttur. Bu hastalara paklitaksel uygulanırken son derece dikkatli olunmalı ve Pozoloji ve Uygulama Şekli bölümünde önerildiği şekilde doz azaltımına gidilmelidir.

Şiddetli kolestaza sahip hastalarda veri yoktur. Ciddi hepatik yetmezlikte kullanılmamalıdır.

Kazara maruziyet:

Solunması halinde dispne, göğüs ağrısı, gözlerde yanma, boğazda ağrı ve bulantı bildirilmiştir. Topikal maruziyeti takiben karıncalanma, yanma ve kızarıklık gibi olaylar meydana gelmektedir.

SINDAXEL, hacmin yaklaşık %50'si kadar, doz başına 20 g'a dek etanol (alkol) içerir. Yani, her dozda yarım litre biraya ve büyük bir bardak (210 mL) şaraba eşdeğer etanol vardır. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ya da karaciğer hastalığı ya da epilepsi için yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

Sindaxel 527.0 mg makrogolgliserol risinoleat (polioksil kastor yağı) içerir ve bu maddeye bağlı ciddi alerjik reaksiyonlar görülebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Paklitaksel tedavisinin over kanserinin birinci basamak kemoterapisinde sisplatinden önce uygulanması önerilmektedir. Paklitaksel sisplatinden önce uygulandığında güvenilirlik profili monoterapide bildirilenle uyumludur. Paklitaksel, sisplatinden sonra uygulandığında, daha derin bir miyelosupresyon görülmekte ve paklitaksel klerensi yaklaşık % 33 azalmaktadır. Paklitaksel ve sisplatin uygulanan hastalarda, sisplatin monoterapisi ve jinekolojik kanser tedavisinde görüldüğü gibi böbrek yetmezliği riskinde bir artış meydana gelebilir.

Paklitaksel metabolizması sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 tarafından hızlandırılmaktadır. Klinik ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmadığından bilinen P450

izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 substratları veya inhibitörleri ile birlikte paklitaksel uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Paklitakselin ve diğer CYP3A4 substrat ve inhibitörlerinin potansiyel etkileşimleri ile ilişkili veriler sınırlıdır. Bu nedenle CYP2C8 veya 3A4'ü inhibe ettiği (örn, eritromisin, fluoksetin, gemfibrozil,) veya indüklediği (örn. rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin) bilinen ilaçlarla paklitaksel eşzamanlı uygulandığında dikkatli olunması gereklidir. İn vitro olarak paklitaksel'in 6 α -hidroksipaklitaksele metabolize olması bazı ajanlar tarafından (ketokanazol, verapamil, diyazepam, kinidin, deksametazon, siklosporin, teniposid, etoposid ve vinkristin) inhibe edilmiş ama kullanılan konsantrasyonlar normal terapötik dozları takiben in vivo olarak bulunanları geçmiştir.

Bilinen bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün eşzamanlı uygulanması hastalarda paklitaksel eliminasyonunu inhibe etmemektedir. Sonuç olarak iki tıbbi ürün doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.

Kaposi sarkomu hastalarında, nelfinavir ve ritonavir ile birlikte alındığında paklitakselin sistemik klerensi anlamlı şekilde azalmaktadır. Indinavir ise bu etkiyi göstermemektedir. Diğer proteaz inhibitörleri ile etkileşimlere ait yeterli bilgi yoktur. Bunun sonucunda, proteaz inhibitörü ile eş zamanlı tedavi gören hastalara paklitaksel dikkatli verilmelidir.

Testosteron, 17 α -etinin estradiol, retinoik asit ve CYP2C8'in spesifik inhibitörü olan quercetin de in vitro 6 α -hidroksipaklitaksel oluşumunu inhibe etmiştir.

Paklitaksel doksorubisinden önce ve önerilenden daha uzun infüzyon süreleri kullanılarak uygulandığı zaman, kombine paklitaksel ve doksorubisin kullanımı ile daha derin nötropenik ve stomatit episodları ile karakterize, sıra etkileri gözlenmiştir. (Paklitaksel 24 saatte, doksorubisin 48 saatte uygulanmıştır). Doksorubisin ve paklitaksel çok yakın zamanlarda uygulandığında doksorubisin (ve aktif metaboliti doksarubisinolün) eliminasyonu azalabildiğinden plazma seviyeleri artabilir. Birlikte kullanımda kardiyak yan etkilerde artış olabilir. Bu nedenle metastatik meme kanserinin başlangıç tedavisi olarak uygulanan paklitaksel doksorubisin dozundan 24 saat sonra verilmelidir.

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.

Literatürdeki raporlar, bir epirubisin metaboliti olan epirubisinolün plazma seviyelerinin, paklitaksel ve epirubisin kombine halde kullanıldığında artabileceğini öne sürmektedir. Artan epirubisinol plazma seviyelerinin klinik önemi bilinmemektedir.

Paklitaksel klerensi premedikasyon olarak simetidin uygulanmasından etkilenmemektedir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Seksüel olarak aktif fertil kadın ve erkek hastalar tedavi sırasında, erkekler tedaviden sonra en az 6 ay, kadınlar ise tedaviden sonra en az bir ay süreyle etkin gebelik önleyici yöntemler kullanılmalıdır. Hormon reseptör pozitif tümörlü hastalarda hormonal doğum kontrol yöntemleri kontrendikedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. Paklitaksel gebelik ve /veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkilere sahip olabilir. SINDAXEL mutlaka gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Paklitaksel, gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı alırken gebe kalırsa, fetusa yönelik olası riskler konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Paklitakselin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar paklitakselin sütle atıldığını göstermektedir. Etkin maddenin süt ile atılımına yönelik fizyokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. SINDAXEL, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Paklitakselin tavşanlarda embriyotoksik ve fetotoksik olduğu ve sıçanlarda fertiliteyi azalttığı gösterilmiştir. İnsanlarda üreme yeteneği ile ilişkili veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Paklitakselin bu yeteneği etkilediği gösterilmemiştir. Ancak paklitaksel etanol içerdiği için, alkolün santral sinir sistemi üzerine olası etkisi ve diğer etkileri göz önünde tutulmalıdır. Araç ve makine kullanma yeteneği ilacın alkol içeriği nedeniyle azalabilir. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının riskini azaltmak için verilen ön tedavilerin de santral sinir sistemi üzerinde yapabileceği muhtemel etkiler de dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aksi belirtilmedikçe aşağıdaki yan etkiler, klinik çalışmalarda paklitaksel monoterapisi uygulanan 812 hastaya ilişkin genel güvenilirlik veri tabanını yansıtmaktadır. Ayrıca sisplatin ile kombinasyon halinde paklitaksel alan daha önce tedavi uygulanmamış over kanseri veya NSCLC'li hastalarda veya adjuvan koşullarda doksorubisin/siklofosfamid uygulamasından sonra paklitaksel alan meme kanseri hastalarda daha yüksek frekans ve şiddette ve bu popülasyonlarda klinik açıdan anlamlı bir farkla meydana gelen toksisiteler de tanımlanmaktadır. Faz 3 over kanseri, meme kanseri, NSCLC ve Faz 2 Kaposi sarkomu

çalışmalarında gözlenen önemli yan etkilerin frekans ve şiddeti yukarıda tedavi koluna göre tablo halinde sunulmaktadır. Ayrıca pazarlama sonrası deneyim veya diğer klinik çalışmalarda seyrek şekilde görülen yan etkiler de bildirilmiştir. Yan etkilerin frekansı ve şiddeti over, meme veya akciğer karsinomu veya Kaposi karsinomu tedavisi için paklitaksel alan hastalarda genel benzer olmakla birlikte AIDS'e bağlı Kaposi sarkomlu hastalarda daha yüksek frekans ve şiddette hematoloji toksisite, enfeksiyonlar ve febril nötropeni yaşanabilir. Bu hastalar daha düşük bir doz yoğunluğu ve destek tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Sadece Kaposi sarkomu olan grupta veya bu popülasyonda daha yüksek şiddette ve klinik açıdan anlamlı bir farkla gözlenen toksisiteler tanımlanmaktadır.

Klinik çalışmalarda paklitaksel ile ilgili bildirilen diğer istenmeyen reaksiyonlar aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın $\geq 1/100$, $< 1/10$; Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Çok seyrek ($< 1/10.000$), izole bildirimler dahil

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyöz epizodlar*, idrar yolları enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonları (ölümcül de olabilen), nozokomiyal enfeksiyon (özellikle Kaposi sarkomunda), ateş.

Yaygın olmayan: Septik şok.

Seyrek: Pnömoni, peritonit, sepsis.

* Özellikle Kaposi sarkomlu AIDS hastalarında Sitamegalo virüs, Herpes Simpleks, *Pneumocytis carinii*, *M. avium-intracellulare*, özofagus kandidiyazisi, Kriptosporidiozis, Kriptokokal menenjit, lökoensefalopati gibi fırsatçı enfeksiyonlar sıktır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği supresyonu, nötropeni, trombositopeni, kanama, anemi

Seyrek: Febril nötropeni.

Çok seyrek: Akut myeloid lösemi, myelodisplastik sendrom.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Minör aşırı duyarlılık reaksiyonları, özellikle döküntü, yüzde ve boyunda kızarıklık

Yaygın: Aşırı duyarlılığa bağlı gelişen hipotansiyon, dispne, taşikardi, hipertansiyon, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı seyrek sırt ağrısı vakaları ve titreme vakaları, tedavi gerektiren anlamlı aşırı duyarlılık reaksiyonları (genelde ilk iki kürde ve infüzyonun ilk saati içinde meydana gelmiştir)

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar.

Çok seyrek: Anafilaktik şok.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Anoreksi.

Bilinmiyor: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıkları

Çok seyrek: Konfüzyonel durum.

Sinir sistemi hastalıkları*

Çok yaygın: Periferik nöropati, nörolojik semptomlar, nörosensöriyel olaylar

Seyrek: Motor nöropati (uçlarda güç azalması)

Çok seyrek: Paralitik ileusa ve ortostatik hipotansiyona neden olabilen otonomik nöropati, grandmal nöbetler, konvulsiyonlar, hafif baş dönmesi, baş ağrısı, senkop, ataksi ve nöroensefalopati,

* Her çalışmada ayrı şekilde bildirilen verilerde de görüldüğü gibi nörolojik toksisite, çalışmalar arasında farklı şekilde değerlendirilmiştir. Ayrıca nörolojik semptomların frekansı ve şiddeti daha önce ve/veya eşzamanlı olarak uygulanan nörotoksik maddelerden etkilenmiştir.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Konjunktivit ve artan lakrimasyon

Çok seyrek: Optik sinir ve/veya görsel rahatsızlıklar (özellikle önerilenden yüksek dozlarda alan hastalarda ışık çakmaları şeklinde algılanan skotom), kalıcı optik sinir hasarı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Ototoksisite (duyma kaybı ve tinnitus, vertigo)

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın: Elektrokardiyogram (EKG) anomalileri (spesifik olmayan repolarizasyon anomalileri, sinüs bradikardisi, sinüs taşikardisi ve erken vurular)

Yaygın: Bradikardi, kardiyovasküler olaylar

Yaygın olmayan: Miyokard infarktüsü. konjestif kalp yetmezliği (kombinasyon tedavisinde sık) bildirilmiştir. Senkop, ritim anomalileri (asemptomatik ventriküler taşikardi, bigemini ve pacemaker takılmasını gerektiren tam AV bloğu), kardiyomiyopati

Çok seyrek: Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ölüm.

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın: Hipertansiyon, tromboz, tromboflebit

Yaygın olmayan: Progresif hipotansiyon

Çok nadir: Şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: İnterstisyel pnömoni, akciğer fibrozu, pulmoner emboli, dispne, plevral efüzyon, solunum yetmezliği. Eşzamanlı olarak radyoterapi uygulanan hastalarda bu uygulamaya bağlı pnömoni vakaları bildirilmiştir.

Çok seyrek: Öksürük.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı/kusma, diyare ve mukozit bildirilmiştir.

Yaygın olmayan: İntestinal obstrüksiyon, intestinal perforasyon, pankreatit, iskemik kolit ve dehidratasyon vakaları bildirilmiştir.

Seyrek: nötropenik enterokolit (tiflit) vakaları,

Çok seyrek: Mezenterik tromboz, psödomembranöz kolit, özofajit, kabızlık, asit, nötropenik kolit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Başlangıçta karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda alkalen fosfataz ve AST (SGOT) değerlerinde sırasıyla %22 ve %19 oranında yükselme

Yaygın olmayan: Bilirubin yüksekliği (%7)

Çok seyrek: Ölüme neden olan hepatik nekroz ve hepatik ensefalopati vakaları bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi

Yaygın: Tırnak değişiklikleri (pigmentasyon veya tırnak yatağında renk değişikliği), paklitaksel kaynaklı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına bağlı geçici cilt değişiklikleri

Seyrek: Radyasyon tekrarına bağlı cilt anomalileri vakaları ve bunun yanı sıra makülopapüler döküntü, kaşıntı, eritem vakaları

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroz, eritema multiforme, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, onikoliz. (Tedavideki hastalar, el ve ayaklarına güneş koruyucusu uygulamalıdır).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji/miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok yaygın: Grade III, IV renal toksisite (Kaposi sarkomunda sık)

Seyrek: Serum kreatininde reversibl yükselmeler, böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Ekstravazasyona bağlı reaksiyonlar dahil enjeksiyon yeri reaksiyonları genelde hafif olup eritem, hassasiyet, ciltte renk değişikliği veya enjeksiyon yerinde şişliği içermiştir.

Yaygın olmayan: Flebit, selülit, endüryasyon, ciltte eksfoliasyon, nekroz ve fibroz ,

Seyrek: Asteni, halsizlik, pireksi, dehidrasyon, genel ödem, malazi

Bilinmiyor: Grip benzeri sendrom

Pazarlama sonrası veriler:

Pazarlama sonrasında kazara inhalasyon yolu ile maruziyet neticesinde dispne, göğüs ağrısı, gözlerde yanma, boğaz ağrısı ve kusma bildirilmiştir. Topikal maruziyet sonrasında karıncalanma, yanma ve kızarıklık bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek veriler:**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda paklitaksel tedavisinin güvenilirlik ve etkinliği gösterilmemiştir.

350-420 mg/m² aralığındaki dozlarda 3 saatlik intravenöz infüzyonla paklitaksel uygulanan pediyatrik hastalarda yapılan bir klinik çalışmada merkezi sinir sisteminde toksisite (seyrek şekilde ölüme neden olmuştur) bildirilmiştir. Bu toksisite büyük olasılıkla kısa infüzyon süresiyle verilen paklitaksel aracının etanol bileşeninin yüksek dozundan kaynaklanmaktadır. Eşzamanlı olarak antihistaminik kullanımı bu etkiyi yoğunlaştırabilir. Paklitaksel'in doğrudan bir etkisi göz ardı edilemez ancak bu popülasyonda paklitaksel kullanımının güvenilirliği değerlendirilirken bu çalışmada kullanılan yüksek dozlar (erişkinlerde önerilen dozun iki katından fazlası) dikkate alınmalıdır.

Yaşlı hastalar:

İlerlemiş over kanseri, meme kanseri veya NSCLC tedavisinde güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirildiği sekiz klinik çalışmada paklitaksel uygulanan 2228 hasta ve adjuvan meme kanseri çalışmasında paklitaksel almak üzere randomize edilen 1570 hastadan 649'u (%17) 65 yaş ve üstü ve 49'u (%1) 75 yaş ve üstündedir. Çalışmaların büyük bir kısmında şiddetli miyelosupresyon yaşlı hastalarda daha sık görülmüştür; bazı çalışmalarda şiddetli nötropeni yaşlı hastalarda daha yaygındır. NSCLC hastalığında yapılan iki klinik çalışmada paklitaksel uygulanan yaşlı hastalardaki kardiyovasküler olay insidansı daha yüksektir. Etkinlik düzeyi genç ve yaşlı hastalar arasında benzer görünmekle birlikte incelenen yaşlı hasta sayısının az

olması nedeniyle yeterli güvenlikle karşılaştırmalı etkinlik belirlenememektedir. Over kanserinin birinci basamak tedavisinin incelendiği çalışmada yaşlı hastalarda genç hastalara kıyasla daha düşük bir ortalama sağkalım görülmüş olmakla birlikte diğer etkinlik parametreleri genç hastalardan farklı değildir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz semptomları, kemik iliği supresyonu, periferik nöropati ve mukozittir.

Paklitaksel dozaşımı vakaları için bilinen bir antidot yoktur. Destekleyici bakım ve izlem gerekmektedir.

Pediyatrik hastalarda kullanılması önerilmez. Ancak yanlışlıkla uygulandığında ve bu nedenle bir doz aşımı olduğunda, doz aşımı bulguları etanol toksisitesi ile ilişkilendirilebilir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, Taksanlar
ATC Kodu: L01C D 01

Etki mekanizması:

Paklitaksel, antitümör aktivitesine sahip doğal bir üründür. Paklitaksel tübülün dimerlerinden mikrotübüllerin birleşme düzeyini artıran ve depolimerizasyonu önleyerek mikrotübülleri stabilize eden yeni bir antimikrotübül maddesidir. Bu stabilize yaşamsal interfaz ve mitotik hücresel fonksiyonlar için gerekli olan mikrotübül ağının normal dinamik reorganizasyonunun inhibisyonuna neden olmaktadır. Paklitaksel ayrıca hücre siklusu boyunca mikrotübüllerde anormal dizi veya “demetleri” ve mitoz sırasında çoklu mikrotübül asterlerini indüklemektedir.

Klinik çalışmalar:

Over kanserinde: Paklitaksel, topotekan verilen 233 metastatik over kanseri hastasını içeren iki klinik çalışmada araştırılmıştır. Çalışma hastaları, platin içeren tedaviye cevap vermeyen veya rekürrens gösteren hastalardan seçilmiştir. Hastalara başlangıçta beş gün boyunca 30’ar dakikada iv infüzyon yolu ile 1,5 mg/m² dozunda paklitaksel uygulanmıştır. Çalışma tedavisine yanıt vermeyen veya hastalığında ilerleme görülen hastalara alternatif tedaviler uygulanabilmiştir. Paklitaksel, platin içeren tedaviye direnç geliştiren over kanseri hastalarında etkili bulunmuştur. Açık etiketli, karşılaştırmaz bir çalışmada da, platin içeren tedaviden sonra rekürrens gelişen veya daha önceden uygulanan platin içeren tedaviye yanıt vermeyen 111 hastada paklitakselin etkinliği araştırılmış ve yanıt oranı %14 olarak bulunmuştur.

Küçük hücreli akciğer kanserinde: Rekürrent veya ilerleyici küçük hücreli akciğer kanserinde, bir adet randomize ve üç adet tek kollu çalışmada paklitaksel, 426 hastada incelenmiştir. Randomize, kıyaslamalı bir faz-3 çalışmada, 107 hastaya paklitaksel, 104 hastaya CAV (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin) verilmiştir. Tüm hastalar, ilk seçenek tedaviye yanıt vermişlerdir. Yanıta kadar geçen süre her iki grupta da benzerdir (medyan 6 hafta). Üç açık etiketli karşılaştırmaz çalışmada ilk seçenek kemoterapiden sonra rekürrent veya ilerleyici küçük hücreli akciğer kanserine sahip 319 hasta değerlendirilmiştir. Duyarlı hastalar için yanıt

oranları %11-%31, dirençli hastalar için yanıt oranları %7-%11 aralığındadır. İlerlemeye kadar geçen medyan süre ve medyan hayatta kalım oranı her 3 çalışmada ve kıyaslamalı çalışmada benzer bulunmuştur.

Serviks kanserinde: Kıyaslamalı bir çalışmada, uygun 147 serviks kanseri hastasına paklitaksel + sisplatin, 146 uygun hastaya ise sisplatin verilmiştir. Tüm hastalarda histolojik olarak kanıtlanmış Evre IV-B rekürrent veya dirençli, cerrahi veya radyasyon tedavisine uygun olmayan serviks kanseri bulunmaktadır. Paklitaksel + sisplatin tedavi grubunda medyan hayatta kalım 9.4 ay, tek başına sisplatin grubunda 6.5 aydır ($p = 0.033$).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sindaxel, renksizden soluk sarıya dek değişen renklerde, hafifçe visküz konsantre infüzyon çözeltisidir.

Emilim:

İntravenöz yolla paklitaksel uygulamasını takiben paklitaksel plazma konsantrasyonları bifazik şekilde düşmüştür. Başlangıçtaki bu hızlı düşüş periferik kompartmana dağılımı ve ilacın eliminasyonunu temsil etmektedir. Sonuncu fazın nedeni kısmen periferik kompartmandan paklitakselin görece daha yavaş dışa akımıdır.

Over kanseri hastalarında yapılan bir Faz 3 randomize çalışmada, 135 ve 175 mg/m² doz düzeylerinde 3 ve 24 saatlik paklitaksel infüzyonlarını takiben paklitaksel farmakokinetik parametreleri belirlenmiştir ve aşağıdaki tabloda özet olarak sunulmaktadır:

Tablo 2: Farmakokinetik Parametrelerin Özeti – Ortalama Değerler						
Doz (mg/m ²)	İnfüzyon Süresi (saat)	N (hasta)	C _{maks} (ng/mL)	EAA _(0-∞) (ng•s/mL)	T _{1/2} (h)	Kl _T (L/s/m ²)
135	24	2	195	6300	52.7	21.7
175	24	4	365	7993	15.7 [∞]	23.8
135	3	7	2170	7952	13.1	17.7
175	3	5	3650	15007	20.2	12.2
C _{maks} = Maksimum plazma konsantrasyonu						
EAA (0- ∞) = Başlangıçtan sonsuzluğa plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan						
Kl _T = Toplam vücut klerensi						

Dağılım:

Paklitakselin 24 saatlik infüzyonuyla dozdaki %30'luk bir artış (135 mg/m²'ye karşı 175 mg/m²) C_{maks} değerini %87 artırırken EAA (0- ∞) oransal artış göstermiştir. Bununla birlikte 3 saatlik infüzyonda dozdaki %30'luk bir artış C_{maks} ve EAA (0- ∞) değerlerini sırasıyla %68 ve %89 oranında artırmıştır. Kararlı durumda 24 saatlik infüzyonla ortalama görünür dağılım hacmi, paklitaksel için ekstrasvasküler dağılım ve/veya doku bağlanmasını gösterecek şekilde 227 ila 668 L/m² aralığındaydı.

Paklitaksel farmakokinetiği Faz 1 ve 2 çalışmalarda tek dozda 1 saatlik infüzyona 15-135 mg/m² (n=15), 6 saatlik infüzyonla 30-275 mg/m² (n=36) ve 24 saatlik infüzyonla 200-275 mg/m² (n=54) dozları uygulanan erişkin kanser hastalarında da değerlendirilmiştir. Toplam

vücut klerensi ve dağılım hacmi bulguları Faz 3 çalışmadakilerle uyumluydu. AIDS'e bağlı Kaposi sarkomlu hastalarda paklitaksel farmakokinetiği incelenmemiştir.

0.1 ila 50 µg/mL paklitaksel konsantrasyonlarının kullanıldığı insan serum proteinlerine bağlanma düzeyinin incelendiği in vitro çalışmalarda ilacın %89-98 oranında bağlandığı saptanmıştır; simetidin, ranitidin, deksametazon veya difenhidramin varlığı paklitakselin proteine bağlanma düzeyini etkilememiştir.

Biyotransformasyon:

Paklitaksel sitokrom P450 izozimi CYP2C8 tarafından büyük oranda 6a-hidroksipaklitaksel ve CYP3A4 tarafından 3'-p-hidroksipaklitaksel ve 6a, 3'-p-dihidroksipaklitaksele metabolize edilir. Ayrıca 2 minör metaboliti de mevcuttur: 3'-p-hidroksipaklitaksel ve 6a, 3'-p-dihidroksipaklitaksel. İn vitro ortamda paklitakselin, 6a-hidroksipaklitaksele metabolize edilmesi bazı maddeler tarafından (ketokonazol, verapamil, diyazepam, kinidin, deksametazon, siklosporin, teniposid, etoposid ve vinkristin) inhibe edilmekle birlikte kullanılan konsantrasyonlar normal terapötik dozlardan sonra in vivo ortamda saptananlardan daha yüksektir. Testosteron, 17a-etinil östradiol, retinoik asit ve CYP2C8'in bir spesifik inhibitörü olan kersetin de in vitro 6a-hidroksipaklitaksel oluşumunu inhibe etmiştir. Paklitaksel farmakokinetiği ayrıca CYP2C8 ve/veya CYP3A4'ün substratı, indükleyicisi veya inhibitörü olan bileşiklerle in vivo ortamda etkileşim sonucunda değişebilir.

Eliminasyon:

15-275 mg/m² paklitaksel enjeksiyon dozlarının 1, 6 ve 24 saatlik intravenöz infüzyonla uygulanmasından sonra değişmemiş ilacın kümülatif üriner geri kazanımı, klerensin yoğun bir şekilde böbrek dışında yollarla gerçekleştiğini gösterecek şekilde dozun %1.3 ila %12.6'sı aralığında hesaplanmıştır. 3 saatlik infüzyonla 225 veya 250 mg/m² radyoaktif işaretli paklitaksel uygulanan beş hastada radyoaktivitenin ortalama %71'i 120 saat içerisinde dışkı ve %14'ü idrarla atılmıştır. Geri kazanılan toplam radyoaktivite oranı dozun %56 ila %101'i arasında değişmiştir. Paklitaksel dışkıda geri kazanılan radyoaktivitenin ortalama %5'ini oluştururken başta 6a-hidroksipaklitaksel olmak üzere metabolitler geri kalan miktarı oluşturmuştur.

Doğrusallık/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:

Yas ve cinsiyet :

Sistemik paklitaksel maruziyetinde, hastalar arası değişkenlik minimumdur.

Böbrek/ Karaciğer hastalıkları:

Paklitaksel atılımı üzerinde böbrek disfonksiyonunun etkisi araştırılmamıştır. Çeşitli düzeylerde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan 35 hastada 3 saatlik paklitaksel infüzyonunun atılım ve toksisitesi değerlendirilmiştir. Normal bilirubin düzeyine sahip hastalara kıyasla, bilirubin düzeyi anormal şekilde üst normal sınırın 2 katından fazla olan hastalarda 175 mg/m² dozunda tespit edilen plazma paklitaksel maruziyeti artmış ancak toksisite şiddeti veya frekansında belirgin bir artış görülmemiştir. Serum bilirubin düzeyi üst normal sınırın >2 katı olan beş hastada düşük dozda bile (110 mg/m²) şiddetli miyelosupresyon insidansında

istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış yaşanmış ancak plazma maruziyetinde herhangi bir artış gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenite, mutajenite

Paklitaksel tedavisinin karsinojenik potansiyeli incelenmemiştir.

Paklitakselin *in vitro* (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) *in vitro* (farelerde mikronukleus testi) klastojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Paklitaksel Ames testi veya CHO/HGPRT gen mutasyon testinde mutajenik özellik göstermemiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Çiftleşme döneminde ve öncesinde ≥ 1 mg/kg/gün paklitaksel uygulanması (insanlarda mg/m² cinsinden önerilen maksimum dozun yaklaşık 0.04 katı) dozunda erkek ve dişi sıçanlarda fertilitede bozulmaya neden olmuştur. Bu dozda paklitaksel fertilite ve üremede azalmaya ve embriyo-fetal toksisitede artışa neden olmuştur.

Gebelik

Paklitaksel gebe kadınlara uygulandığında fetusta hasara neden olabilir. Tavşanlara organogenez periyodunda 3.0 mg/kg/gün dozunda (insanlarda mg/m² cinsinden önerilen maksimum dozun yaklaşık 0.2 katı) paklitaksel uygulandığında, rahim içi mortalite, artan rezorpsiyon ve fetus ölümü ile gösterilen embriyo-fetal toksisite meydana gelmiştir. Bu dozda ayrıca maternal toksisite de gözlenmiştir. 1.0 mg/kg/gün dozunda (insanlarda mg/m² cinsinden önerilen maksimum dozun yaklaşık 1/15 katı) herhangi bir teratojenik etki gözlenmemiştir; aşırı fetal mortalite nedeniyle daha yüksek dozlarda teratojenik potansiyel değerlendirilememiştir.

Laktasyon

C-14 işaretli paklitaksel enjeksiyonun doğumdan sonraki 9 ila 10. günlerde sıçanlara uygulanmasını takiben sütteki radyoaktivite konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksek olup plazma konsantrasyonu ile paralel şekilde düşmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Makrogolgliserol risinoleat (polioksil kastor yağı)

Sitrik asit (susuz),

Etanol

6.2 Geçimsizlikler

Makrogolgliserol risinoleat zaman ve konsantrasyon ile artan düzeylerde plastikleştirici içeren polivinil klorür (PVC) kaplardan DEHP (di-(2-ethylhexyl)phthalate) salımına neden olabilir. Sonuç olarak paklitaksel'in hazırlanması, saklanması ve seyreltilmesi için PVC içermeyen ekipman kullanılmalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış paklitaksel konsantre infüzyon çözeltisi flakonları orijinal ambalajda 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanırsa, ambalajın üzerindeki tarihe kadar stabil kalır. Seyreltilen solüsyonlar buzdolabında saklanmamalıdır ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 27 saat içinde kullanılmalıdır. Bu süre içinde kullanılmayan ürün atılmalıdır.

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I saydam cam flakon, Tip I bromobütil lastik tıpa ve propilen diskli metal başlık.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Actavis İstanbul İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Talatpaşa Cad. Atasoy İşhanı No:144 Kat 3 Gültepe / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

128/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:26.08.2009
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-