

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PACLITAXEL KABI 150 mg/25 mL İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre
Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Paklitaksel 6 mg/ml

Yardımcı maddeler:

Etanol, susuz 393 mg/ml (%49,7 h/h)

Makrogolgliserol risinoleat 530 mg/ml

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için konsantre
Berrak, sarımtırak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Over Kanserinde: Over (yumurtalık) kanserinin birinci basamak kemoterapisinde, paklitaksel sisplatinle kombinasyon şeklinde, ilerlemiş over kanseri veya ilk laparotomiden sonra rezidüel hastalık (> 1 cm) bulunan hastaların tedavisi için endikedir.

Over kanserinin ikinci basamak kemoterapisinde paklitaksel, standart platin içeren tedavinin başarısız olmasından sonra metastatik over kanseri tedavisi için endikedir.

Meme Kanserinde: Adjuvan tedavi ortamında, paklitaksel antrasiklin ve siklofosfamid (AC) tedavisini takiben nod-pozitif meme kanseri bulunan hastaların tedavisi için endikedir. Paklitaksel ile adjuvan tedavisi genişletilmiş AC tedavisine bir alternatif olarak kabul edilmelidir.

Paklitaksel, ister antrasiklin tedavisinin uygun olduğu hastalarda bir antrasiklinle kombinasyon şeklinde ister immünohistokimyasal olarak belirlenen 3+ seviyesindeki HER-2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2)'yi fazla eksprese eden ve bir antrasiklinin uygun olmadığı hastalarda trastuzumab ile kombinasyon şeklinde, yerel olarak ilerlemiş veya metastatik meme karsinomunun başlangıç tedavisi için endikedir (bölüm 4.4 ve 5.1'e bakınız).

Tek bir ajan olarak paklitaksel, standart antrasiklin içeren tedavide başarısız olmuş veya bunun için aday olmayan hastalarda, metastatik meme kanserinin tedavisi için endikedir.

Küçük Hücreli Olmayan İlerlemiş Akciğer Kanseri'nde:

PACLITAXEL KABI, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin birinci basamak tedavisinde küratif cerrahi müdahale veya radyasyon tedavisi almayacak hastalarda bir platin bileşiği ile kombine olarak endikedir.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu: Paklitaksel, önceden lipozomal antrasiklin tedavisinde başarısız olmuş, ilerlemiş AIDS ile bağlantılı Kaposi sarkomu (KS) bulunan hastaların tedavisi için endikedir.

Sınırlı etkinlik verileri bu endikasyonu desteklemektedir. İlgili çalışmaların bir özeti bölüm 5.1'de gösterilmektedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli**Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi**

Paklitaksel yalnızca sitotoksik ajanların uygulanmasında uzmanlaşmış birimlerde kalifiye bir onkolog denetimi altında uygulanmalıdır (bölüm 6.6'ya bakınız).

Paklitaksel tedavisinden önce tüm hastalara kortikosteroidlerle, antihistaminlerle ve H₂ antagonistleri ile premedikasyon verilmelidir, örneğin;

Tıbbi ürün	Doz	Paklitaksel öncesi uygulama
Deksametazon	20 mg oral* veya IV	Oral uygulama için: yaklaşık olarak 12 ve 6 saat veya IV uygulama için: 30 ila 60 dak.
Difenhidramin**	50 mg IV	30 ila 60 dak.
Simetidin veya Ranitidin	300 mg IV 50 mg IV	30 ila 60 dak.
* KS hastaları için 8-20 mg ** veya bir eşdeğer antihistamin, örneğin klorfeniramin		

Paklitaksel infüzyonluk çözelti için konsantre kullanmadan önce seyreltilmelidir (bölüm 6.6'ya bakınız) ve yalnızca intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Paklitaksel ≤ 0.22 µm mikro-gözenekli membrana sahip hat içi filtre üzerinden uygulanmalıdır (bölüm 6.6'ya bakınız).

Over kanseri birinci basamak kemoterapisi: Diğer doz rejimleri araştırma altında olmakla birlikte, paklitaksel ve sisplatin kombinasyon rejimi önerilmektedir. İnfüzyon süresine göre, iki doz paklitaksel önerilmektedir: 3 saat boyunca intravenöz olarak uygulanan 175 mg/m² paklitaksel ardından her üç haftada bir 75 mg/m² dozda sisplatin veya 24 saatlik infüzyon içerisinde 135 mg/m² paklitaksel ardından seanslar arasında 3 haftalık aralıklarla 75 mg/m² sisplatin (bölüm 5.1'e bakınız).

Over kanseri ikinci basamak kemoterapisi: Önerilen paklitaksel dozu seanslar arasında 3 haftalık aralıkla, 3 saatlik dönem boyunca uygulanan 175 mg/m²'dir.

Meme kanserinde adjuvan kemoterapisi: Önerilen paklitaksel dozu AC terapisini takiben dört seans halinde 3 haftada bir 3 saatlik dönem boyunca uygulanan 175 mg/m²'dir.

Meme kanserinde birinci basamak kemoterapi: Doksorubisin ile kombinasyon halinde kullanıldığı zaman (50 mg/m²), paklitaksel doksorubisinden 24 saat sonra uygulanmalıdır. Önerilen paklitaksel dozu seanslar arasında 3 haftalık arayla 3 saatlik dönem boyunca intravenöz olarak uygulanan 220 mg/m²'dir (bölüm 4.5 ve 5.1'e bakınız). Trastuzumab ile kombinasyon halinde kullanıldığı zaman, önerilen paklitaksel dozu seanslar arasında 3 haftalık arayla 3 saatlik dönem boyunca intravenöz olarak uygulanan 175 mg/m²'dir (bölüm 5.1'e bakınız). Paklitaksel infüzyonu trastuzumab ilk dozunu izleyen gün veya eğer önceki trastuzumab dozu iyi tolere edilmişse trastuzumabın sonraki dozlarından hemen sonra başlanabilir (ayrıntılı trastuzumab pozolojisi için Herceptin®'in Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız).

Meme kanserinde ikinci basamak kemoterapi: Önerilen paklitaksel dozu seanslar arasında 3 haftalık arayla 3 saatlik dönem boyunca intravenöz olarak uygulanan 175 mg/m²'dir.

Küçük hücreli olmayan ilerlemiş akciğer kanseri (NSCLC) tedavisi: Önerilen paklitaksel dozu seanslar arasında 3 haftalık arayla 80 mg/m² sisplatinin izlediği 3 saatlik dönem boyunca intravenöz olarak uygulanan 175 mg/m²'dir.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu tedavisi: Önerilen paklitaksel dozu iki haftada bir 3 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 100 mg/m²'dir. Sonraki paklitaksel dozları bireysel hasta toleransına göre uygulanmalıdır.

Paklitaksel, nötrofil sayımı $\geq 1,500/\text{mm}^3$ (KS hastaları için $\geq 1,000/\text{mm}^3$) ve trombosit sayımı $\geq 100,000/\text{mm}^3$ (KS hastaları için $\geq 75,000/\text{mm}^3$) oluncaya kadar tekrar uygulanmamalıdır. Ağır nötropeni (nötrofil sayımı bir hafta veya daha fazla süre boyunca $< 500/\text{mm}^3$) veya ağır periferik nöropati yaşayan hastalar sonraki seanslar için %20 doz azaltması almalıdır (KS hastaları için %25) (bölüm 4.4'e bakınız).

Uygulama şekli:

PACLITAXEL KABI I.V. infüzyon yolu ile uygulanır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün seyretilmesi konusundaki talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği: Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezlikleri bulunan hastalardaki doz değişikliği önermek için yeterli veri bulunmamaktadır (bölüm 4.4 ve 5.2'ye bakınız). Ağır karaciğer yetmezliği bulunan hastalar paklitaksel ile tedavi edilmemelidir.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda (18 yaş altında) güvenlik ve etkililik belirlenmemiştir. Bu nedenle, paklitaksel pediyatrik kullanım için önerilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etken maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birisine, özellikle makrogolgliserol risinoleata (polioksietillenmiş hintyağı) karşı aşırı duyarlılık (bölüm 4.4'e bakınız).

Paklitaksel başlangıç nötrofilleri $< 1500/\text{mm}^3$ (Kaposi sarkomu hastaları için $< 1000/\text{mm}^3$) olan hastalar için kullanılmamalıdır.

Kaposi sarkomunda, paklitaksel birlikte bulunan, ağır, kontrolsüz enfeksiyonları bulunan hastalarda da kontrendikedir.

Paklitaksel emzirme sırasında kontrendikedir (bölüm 4.6'ya bakınız).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PACLITAXEL KABI kanser kemoterapisi ilaçlarının kullanımında deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır. Önemli aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebileceği için uygun destekleyici ekipmanların bulundurulması gerekir.

Olası ekstrevasiyon nedeniyle, ilaç uygulaması sırasında olası infiltrasyon açısından infüzyon yerinin yakın izlemi önerilmektedir. Hastalarda kortikosteroidler, antihistaminler ve H_2 antagonistleri ile ön tedavi yapılabilir (bölüm 4.2'ye bakınız). Paklitaksel kombinasyon şeklinde kullanıldığı zaman sisplatinden önce verilmelidir (bölüm 4.5'e bakınız).

Önemli Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları:

Tedavi gerektiren dispne ve hipotansiyonla, anjiyoödem ve yaygın ürtikerle karakterize olup, yeterli premedikasyon sonrasında paklitaksel alan hastaların $< \%1$ 'inde meydana gelmiştir. Bu reaksiyonlar muhtemelen histamine bağlıdır. Ağır aşırı duyarlılık reaksiyonları durumunda, paklitaksel infüzyonu hemen kesilmeli, semptomatik tedavi başlanmalı ve hasta tıbbi ürünle tekrar yüklenmemelidir.

Kemik İliği Baskılanması (birincil olarak nötropeni):

Doz sınırlayıcı toksisitedir. Sık kan sayımları izlemi uygulanmalıdır. Hastalar nötrofilleri $\geq 1500/\text{mm}^3$ (KS hastaları için $\geq 1000/\text{mm}^3$) ve trombositler $\geq 100000/\text{mm}^3$ (KS hastaları için $\geq 75000/\text{mm}^3$) oluncaya kadar tekrar tedavi edilmemelidir. KS klinik çalışmasında, hastaların çoğunluğu granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) almıştır.

Ağır Kalp İletim Anormallikleri:

Tekli ajan paklitaksel ile nadiren rapor edilmiştir. Eğer hastalar paklitaksel uygulaması sırasında önemli iletim anormallikleri geliştirirse, uygun tedavi uygulanmalı ve paklitaksel ile sonraki tedavi sırasında devamlı kardiyak izlem gerçekleştirilmelidir. Paklitaksel uygulaması sırasında hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi görülmüştür; hastalar genellikle semptomsuzdur ve genel olarak tedaviye gerek duymazlar. Özellikle paklitaksel infüzyonunun birinci saati boyunca, sık vital bulgu izlemi önerilmektedir. Meme veya over karsinomuna kıyasla NSCLC'li hastalarda ağır kardiyovasküler olaylar daha sık olarak görülmüştür. AIDS-KS klinik çalışmasında paklitakselle bağlantılı tek bir kalp yetmezliği olgusu görülmüştür.

Metastatik meme kanserinin başlangıç tedavisi için doksorubisin veya trastuzumab ile kombinasyon halinde paklitaksel kullanıldığı zaman, kardiyak fonksiyon izlemine dikkat edilmelidir. Hastalar bu kombinasyonlarda paklitaksel ile tedavi için aday oldukları zaman,

bunlar öykü, fizik muayene, EKG, ekokardiyogram ve/veya Çoklu Geçişli Kazanım (MUGA) taramasını içeren başlangıç kardiyak tespite girmelidir. Tedavi sırasında kalp fonksiyonu daha fazla izlenmelidir (örneğin her üç ayda bir). İzlem, kardiyak disfonksiyon geliştiren hastaların tespit edilmesine yardımcı olabilir ve tedavi eden hekimler ventriküler fonksiyon tespitinin sıklığıyla ilgili karar verdiklerinde uygulanan antrasiklinin kümülatif dozunu (mg/m²) dikkatle belirlemelidir. Test, kardiyak fonksiyonda bozulmayı belirttiği zaman, semptomsuz olsa bile, tedavi eden hekim potansiyel olarak geri dönüşsüz hasarı içeren, ilave tedavinin kardiyak hasar oluşturma açısından potansiyele karşı klinik faydalarını dikkatle tespit etmelidir. Eğer ilave tedavi uygulanırsa, kardiyak fonksiyon izlemi daha sık olmalıdır (örneğin her 1-2 döngüde bir).

Periferik nöropati:

Meydana gelişi sık olmasına rağmen, ağır semptomların gelişmesi nadirdir. Ağır olgularda, sonraki tüm paklitaksel seansları için %20 doz azaltılması (KS hastaları için %25) önerilmektedir. Birinci-basamak ortamında tedavi edilen NSCLC hastalarında ve over kanseri hastalarında, sisplatinle kombinasyon halinde üç saatlik infüzyon şeklinde paklitaksel uygulaması, hem tekli ajan paklitakselden hem de siklofosfamid ardından sisplatinden daha büyük ağır nörotoksisite riskiyle sonuçlanmıştır.

Lokal intolerans açısından test yapılan hayvan çalışmalarında intra-arteryel uygulama sonrasında ağır doku reaksiyonları gözlemlendiği için, paklitakselin intra-arteryel uygulamasından kaçınmak için özel dikkat gösterilmelidir. Kronolojik sıralarıyla ilgisiz olarak, akciğerin radyasyonuyla kombinasyon halinde paklitaksel interstisyel pnömoni gelişmesine katkı yapabilir.

Karaciğer Yetmezliği Bulunan Hastalar:

Özellikle Grade 3-4 miyelosupresyon olmak üzere artmış toksisite riski taşıyabilirler. Hafif derecede anormal karaciğer fonksiyonları bulunan hastalara 3 saatlik infüzyon şeklinde verildiği zaman paklitakselin toksisitesinin arttığı yönünde hiçbir kanıt yoktur. Paklitaksel daha uzun infüzyon şeklinde verildiği zaman, orta ila ağır karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda artmış miyelosupresyon görülebilir. Hastalar belirgin miyelosupresyon gelişmesi açısından yakından izlenmelidir (bölüm 4.2'ye bakınız). Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz değişikliklerini önermek için yetersiz veri bulunmaktadır (bölüm 5.2'ye bakınız).

Ağır derecede başlangıç kolestazis hastaları için hiçbir veri bulunmamaktadır. Ağır karaciğer yetmezliği bulunan hastalar paklitaksel ile tedavi edilmemelidir.

Psödomembranöz kolit antibiyotiklerle birlikte tedavi edilmiş olan hastalardaki olgular dahil olmak üzere nadiren rapor edilmiştir. Paklitaksel ile tedavi sırasında veya kısa süre sonrasında meydana gelen ağır veya persistan ishal olgularının ayırıcı tanısında bu reaksiyon değerlendirilmelidir.

Birçok deney amaçlı sistemde paklitakselin teratojenik, embriyotoksik ve mutajenik olduğu gösterilmiştir.

Bu nedenle, doğurgan çağıdaki cinsel olarak aktif kadın ve erkek hastalar ve/veya partnerleri tedavi sırasında ve paklitaksel ile tedaviden sonra 6 aya kadar kontraseptifleri kullanmalıdır (bölüm 4.6'ya bakınız). Hormonal doğum kontrolü hormon reseptörü pozitif tümörlerde kontrendikedir.

KS hastalarında, ağır mukozit nadirdir. Eğer ağır reaksiyonlar meydana gelirse, paklitaksel dozu %25 azaltılmalıdır.

Bu tıbbi ürün hacimsel olarak %49,7 etanol (alkol) içermektedir. Alkolizmden muzdarip olanlar için zararlıdır. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı veya epilepsi bulunan hastalar gibi yüksek risk grupları dikkate alınmalıdır.

Paklitaksel etanol (393 mg/ml) içerdiği için, olası CNS (merkezi sinir sistemi) ve diğer etkilere dikkat edilmelidir.

Bu tıbbi ürün ağır alerjik reaksiyonlara sebep olabilen makrogolgliserol risinoleat içermektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Over kanserinin birinci basamak kemoterapisi için önerilen paklitaksel uygulama rejimi, sisplatin öncesi verilecek paklitaksel içindir. Paklitaksel sisplatinden önce verildiği zaman, paklitakselin güvenlik profili tek ajan kullanımı için bildirilenle tutarlıdır. Paklitaksel sisplatinden sonra verildiği zaman, hastalar daha belirgin miyelosupresyon ve paklitaksel klerensinde yaklaşık olarak %20 azalma gösterdi. Jinekolojik kanserlerde paklitaksel ve sisplatin ile tedavi edilen hastalarda tek başına sisplatine kıyasla artmış böbrek yetmezliği riski bulunabilir.

Paklitaksel ve doksorubisin yakın zamanlı olarak verildiği zaman doksorubisin ve aktif metabolitlerinin eliminasyonu azaltılabileceğinden, metastatik meme kanserinin başlangıç tedavisi için paklitaksel doksorubisinden 24 saat sonra uygulanmalıdır (bölüm 5.2'ye bakınız).

Paklitaksel metabolizması kısmen sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 tarafından katalizlenir. Bu nedenle, PK ilaç-ilaç etkileşim çalışmasının yokluğunda daha yüksek paklitaksel maruziyeti nedeniyle paklitaksel toksisitesi artabileceği için, CYP2C8 veya CYP3A4'ü baskıladığı bilinen ilaçlar (örneğin ketokonazol ve diğer imidazol antifungaller, eritromisin, fluoksetin, gemfibrozil, klopidoğrel, simetidin, ritonavir, sakuinavir, indinavir ve nelfinavir) ile birlikte paklitaksel uygulandığı zaman, tedbirli olunmalıdır. Daha düşük paklitaksel maruziyetleri nedeniyle etkililik tehlikeye girebileceği için, CYP2C8 veya CYP3A4'ü uyardığı bilinen ilaçlarla (örneğin rifampisin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) birlikte paklitaksel uygulanması önerilmez.

Paklitakselin klerensi ön tedavi olarak uygulanan simetidinden etkilenmez.

Birlikte çok sayıda ilaç almakta olan KS hastalarındaki çalışmalar, nelfinavir ve ritonavir varlığında paklitakselin sistemik klerensinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu fakat indinavir ile böyle olmadığını ortaya koymaktadır. Diğer proteaz inhibitörleriyle etkileşimler konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Sonuç olarak, paklitaksel birlikte tedavi olarak proteaz inhibitörleri almakta olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık potansiyeli bulunan kadınlar paklitaksel ile tedavi sırasında ve sonrasında 6 aya kadar etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

Paklitaksel ile tedavi edilen erkek hastaların tedavi sırasında ve sonrasında kendilerinin ya da partnerlerinin 6 aya kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları tavsiye edilmektedir.

Gebelik dönemi

Paklitakselin hamile kadınlarda kullanımından gelen yeterli veri bulunmamaktadır. Paklitakselin hamilelik sırasında uygulandığı zaman ağır doğum defektlerine (kusurlarına) sebep olacağından şüphe edilmektedir. Paklitakselin tavşanlarda hem embriyotoksik hem de fetotoksik olduğu ve ratlarda üreme yeteneğini azalttığı gösterilmiştir. Diğer sitotoksik tıbbi ürünlerle olduğu gibi, paklitaksel hamile kadınlara uygulandığı zaman fetal zarara sebep olabilir. Bu nedenle, paklitaksel kesinlikle gerekmedikçe hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. Ayrıca, annenin klinik durumu paklitaksel ile tedaviyi gerektirmediği, etkili doğum kontrolü kullanmayan doğurganlık potansiyeline sahip kadınlarda paklitaksel kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Paklitaksel emzirme sırasında kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız). Paklitakselin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardaki çalışmalar paklitakselin süte geçtiğini göstermiştir (bölüm 5.3'e bakınız). Tedavi süresince emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Paklitaksel erkek ratlarda üreme yeteneğini uyarmıştır (bölüm 5.3'e bakınız). İnsan açısından ilgisi bilinmemektedir. Erkek hastaların geri dönüşsüz kısırlık olasılığı nedeniyle paklitaksel ile tedavi öncesinde spermelerin dondurarak korunması ile ilgili tavsiyeye ihtiyacı olabilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Paklitakselin bu yetenek ile olumsuz etkileşimi ispatlanmamıştır. Bununla birlikte, formülasyonun alkol içerdiği belirtilmelidir (bölüm 4.4 ve 6.1'e bakınız).

Bu tıbbi ürünün alkol içeriği nedeniyle, araç kullanma veya makineleri kullanma becerisi azalabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aksi belirtilmedikçe, aşağıdaki tartışma genel olarak klinik çalışmalarda tekli ajan paklitaksel ile tedavi edilen solid tümörleri bulunan 812 hastanın güvenlik veri tabanını kastetmektedir. KS popülasyonu çok spesifik olduğu için, bu bölümün sonunda 107 hastayla bir klinik çalışmaya dayanan özel bir bölüm sunulmaktadır.

Aksi bahsedilmedikçe, over karsinomu, meme karsinomu veya NSCLC tedavisi için paklitaksel almakta olan hastalar arasında advers reaksiyonların sıklığı ve şiddeti genel olarak benzerdir. Gözlenen toksisitelerden hiçbirisi yaştan bariz bir şekilde etkilenmemiştir.

Olası ölümcül sonuçlu önemli aşırı duyarlılık reaksiyonu (tedavi gerektiren hipotansiyon, anjiyoödem, bronkodilatör tedavisi gerektiren solunum sıkıntısı veya yaygın ürtiker olarak

tarif edilmiştir) hastaların ikisinde (< %1) meydana gelmiştir. Hastaların %34'ü (tüm seansların %17'si) minör aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşamıştır. Temel olarak cilt kızarması ve döküntü olan bu minör reaksiyonlar terapötik girişim gerektirmemiş veya paklitaksel tedavisinin devamını engellememiştir.

En sık görülen önemli advers yan etki kemik iliği supresyonuydu. Ağır nötropeni (< 500 hücre/mm³) hastaların %28'inde meydana gelmiştir, fakat ateşli nöbetlerle ilişkili değildir. Hastaların yalnızca %1'i ≥ 7 gün boyunca ağır nötropeni deneyimlemiştir.

Trombositopeni hastaların %11'inde bildirilmiştir. Hastaların %3'ünde çalışma esnasında trombosit sayısı en az bir kez en alt noktada (< 50000/mm³) olmuştur. Anemi, hastaların %64'ünde görülmüştür, fakat hastaların yalnızca %6'sında ağır olmuştur (Hb < 5 mmol/l). Anemi insidansı ve şiddeti başlangıç hemoglobin durumuyla ilgilidir.

Nörotoksisite, temel olarak periferik nöropati, paklitaksel sisplatinle kombine edildiği zaman 175 mg/m² 3-saatlik infüzyonla (%85 nörotoksisite, %15 ağır) 135 mg/m² 24-saatlik infüzyondan (%25 periferik nöropati, %3 ağır) daha sık ve ağır olarak görülmüştür. 3 saat boyunca paklitaksel ile ardından sisplatinle tedavi edilen NSCLC hastalarında ve over kanseri hastalarında, ağır toksisite insidansında bariz bir artış görülmüştür. Periferik nöropati birinci seansı takiben meydana gelebilir ve paklitaksele artan maruziyetle birlikte kötüleşebilir. Periferik nöropati az sayıda olguda paklitakselin kesilmesine sebep olmuştur. Duyusal semptomlar paklitakselin kesilmesiyle birlikte genellikle birkaç ay içerisinde düzelmiştir veya çözülmüştür. Önceki mevcut tedavilerden kaynaklanan önceden var olan nöropatiler paklitaksel tedavisi için bir kontrendikasyon değildir.

Disemine intravasküler koagülasyon (DIC), sıklıkla sepsis veya çoklu organ yetmezliğiyle ilişkili olarak bildirilmiştir.

Artralji veya miyalji hastaların %60'ını etkilemiş ve hastaların %13'ünde ağır olmuştur.

İntravenöz uygulama sırasında enjeksiyon yeri reaksiyonları lokalize ödeme, ağrıya, eriteme ve endurasyona yol açabilir; bazen ekstrasvazasyon selülitte sonuçlanabilir. Bazen ekstrasvazasyonla ilgili olarak, deri kabarması ve/veya kavlama bildirilmiştir. Deride renk değişimi de meydana gelebilir. Farklı bir yerde paklitaksel uygulamasını takiben önceki ekstrasvazasyon yerinde deri reaksiyonlarının nüks etmesi, yani “hatırlama” nadir olarak bildirilmiştir. Ekstrasvazasyon reaksiyonları için spesifik tedavi şu anda bilinmemektedir.

Bazı olgularda, enjeksiyon yeri reaksiyonunun başlangıcı ya uzamış bir infüzyon sırasında meydana gelmiş ya da bir hafta ila 10 güne kadar gecikmiştir.

Alopesi hastaların %87'sinde gözlenmiş ve ani başlangıçlı olmuştur. Alopesi yaşayan hastaların çoğunluğunda \geq %50 belirgin saç kaybı beklenmektedir.

Aşağıdaki tablo metastatik durumda üç saatlik infüzyon olarak uygulanan tekli ajan paklitakselin uygulamasıyla (klinik çalışmalarda tedavi edilen 812 hasta) ilişkili olan veya paklitakselin satış sonrası takipte* bildirilen advers reaksiyonları listelemektedir.

Aşağıda listelenen advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki dönüşüm kullanılarak tarif edilmektedir:

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).

Her bir frekans gruplamasında, istenmeyen etkiler azalan şiddet sırasıyla sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:	<p>Çok yaygın: enfeksiyon (temel olarak idrar yolu ve üst solunum yolu enfeksiyonları), ölümcül sonuç bildirilmiş olgularla birlikte</p> <p>Yaygın olmayan: septik şok</p> <p>Seyrek*: sepsis, peritonit, pnömoni</p>
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:	<p>Çok yaygın: mielosupresyon, nötropeni, anemi, trombositopeni, lökopeni, kanama</p> <p>Seyrek*: ateşli nötropeni</p> <p>Çok seyrek*: akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom</p> <p>Bilinmeyen*: disemine intravasküler koagülasyon</p>
İmmün sistem bozuklukları:	<p>Çok yaygın: minör aşırı duyarlılık reaksiyonları (temel olarak cilt kızarması ve döküntü)</p> <p>Yaygın olmayan: tedavi gerektiren önemli aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin, hipotansiyon, anjiyönötik ödem, solunum sıkıntısı, jeneralize ürtiker, titremeler, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, taşikardi, karın ağrısı, ekstremitelerde ağrı, diyaforez ve hipertansiyon)</p> <p>Seyrek*: anafilaktik reaksiyonlar</p> <p>Çok seyrek*: anafilaktik şok</p>
Metabolizma ve beslenme bozuklukları:	<p>Çok seyrek*: iştahsızlık</p> <p>Bilinmeyen*: tümör lizis sendromu</p>
Psikiyatrik bozukluklar:	<p>Çok seyrek*: konfüzyonel durum</p>
Sinir sistemi bozuklukları:	<p>Çok yaygın: nörotoksisite (özellikle: periferik nöropati)</p>

	<p>Seyrek*: motor nöropati (sonuçta minör distal zayıflıkla birlikte)</p> <p>Çok seyrek*: büyük mal nöbetler, otonom nöropati (paralitik ileusla ve ortostatik ileusla sonuçlanır), ensefalopati, konvülsiyonlar, baş dönmesi, ataksi, başağrısı</p>
Göz bozuklukları:	<p>Çok seyrek*: optik sinir ve/veya görme bozuklukları (parlayıcı skotomlar), özellikle önerilenden daha yüksek dozlarda almış olan hastalarda</p> <p>Bilinmeyen*: makula ödemi, fotopsi, vitreus yüzen cisimleri</p>
Kulak ve labirent bozuklukları:	<p>Çok seyrek*: işitme kaybı, ototoksisite, çınlama, vertigo</p>
Kardiyak bozukluklar:	<p>Yaygın: bradikardi</p> <p>Yaygın olmayan: miyokard enfarktüsü, AV blok ve senkop, kardiyomiyopati, semptomsuz ventriküler taşikardi, bigeminiyle birlikte taşikardi</p> <p>Seyrek: kalp yetmezliği</p> <p>Çok seyrek*: atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi</p>
Vasküler bozukluklar:	<p>Çok yaygın: hipotansiyon</p> <p>Yaygın olmayan: tromboz, hipertansiyon, tromboflebit</p> <p>Çok seyrek*: şok</p> <p>Bilinmeyen*: flebit</p>
Solunum, toraks ve mediastinal bozukluklar:	<p>Seyrek*: solunum yetmezliği, pulmoner embolizm, akciğer fibrozisi, interstisyel pnömoni, dispne, plevral efüzyon</p> <p>Çok seyrek*: öksürük</p>
Gastrointestinal bozukluklar:	<p>Çok yaygın: ishal, kusma, bulantı, mukoza inflamasyonu</p> <p>Seyrek*: bağırsak tıkanması, bağırsak perforasyonu, iskemik kolit, pankreatit</p> <p>Çok seyrek*: mezenterik tromboz, psödomembranöz kolit, nötropenik</p>

	kolit, asit, özefajit, kabızlık
Hepatobiliyer bozukluklar:	Çok seyrek*: karaciğer nekrozu, hepatik ensefalopati (her ikisi de ölümcül sonuçlu bildirilmiş olgularla birlikte)
Deri ve deri altı dokusu bozuklukları:	<p>Çok yaygın: alopesi</p> <p>Yaygın: geçici ve hafif tırnak ve deri değişiklikleri</p> <p>Seyrek*: kaşıntı, deri döküntüsü, eritem</p> <p>Çok seyrek*: Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroliz, eritema multiforme, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, onkoliz (tedavideki hastalar ellerde ve ayaklarda güneş koruyucu kullanmalıdır)</p> <p>Bilinmeyen*: skleroderma</p>
Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları:	<p>Çok yaygın: artralji, miyalji</p> <p>Bilinmeyen*: sistemik lupus eritematozus</p>
Genel bozukluklar ve uygulama yeri durumları:	<p>Yaygın: enjeksiyon yeri reaksiyonları (lokalize ödem, ağrı, eritem, endurasyon dahil, bazen ekstremitelerde selülit, deri fibrozisiyle ve deri nekrozuyla sonuçlanabilir)</p> <p>Seyrek*: pireksi, dehidrasyon, asteni, ödem, halsizlik (malez)</p>
İncelemeler:	<p>Yaygın: ciddi AST (SGOT) yükselmesi, ciddi alkalen fosfataz yükselmesi</p> <p>Yaygın olmayan: bilirubinde ciddi yükselme</p> <p>Seyrek*: kan kreatininde artış</p>

AC'yi takiben adjuvan şeklinde paklitaksel alan meme kanseri hastaları tek başına AC alan hastalardan daha fazla nöro-duyusal toksisite, aşırı duyarlılık reaksiyonları, artralji/miyalji, anemi, ateş, bulantı/kusma ve ishal görülmüştür. Bununla birlikte, bu olayların sıklığı yukarıda belirtildiği gibi tekli ajan paklitaksel kullanımıyla tutarlıdır.

Kombinasyon tedavisi

Aşağıdaki tartışmalar over kanserinin birinci sıra kemoterapisi için iki majör çalışmayı (paklitaksel + sisplatin: 1050 hastada); metastatik meme kanserinin birinci sıra tedavisinde iki adet faz III çalışmasını: birisi doksorubisinle kombinasyonu araştırmaktadır (paklitaksel +

doksorubisin: 267 hasta), bir başkası trastuzumab ile kombinasyonu (planlanmış alt grup analizi paklitaksel + trastuzumab: 188 hasta) ve ilerlemiş NSCLC tedavisi için iki adet faz III çalışmasını (paklitaksel + sisplatin: 360 hastada) kastetmektedir (bölüm 5.1'e bakınız).

Over kanserinin birinci sıra kemoterapisi için üç saatlik infüzyon şeklinde uygulandığı zaman, siklofosfamini takiben sisplatinle tedavi edilen hastalara kıyasla paklitakseli takiben sisplatinle tedavi edilen hastalar tarafından nörotoksisite, artralji/miyalji ve aşırı duyarlılık daha sık ve ağır olarak rapor edilmiştir. Siklofosfamidi takiben sisplatine kıyasla üç saatlik infüzyon şeklindeki paklitakseli takiben sisplatinle miyelosupresyonunun daha az sıklıkta ve daha az şiddetli olduğu görülmüştür.

Metastatik meme kanserinin birinci sıra kemoterapisi için, paklitaksel (220 mg/m²) doksorubisinden (50 mg/m²) 24 saat sonra 3 saatlik infüzyon şeklinde uygulandığı zaman, standart FAC terapisiyle (5-FU 500 mg/m², doksorubisin 50 mg/m², siklofosfamid 500 mg/m²) kıyaslandığında, nötropeni, anemi, periferik nöropati, artralji/miyalji, asteni, ateş ve ishal daha sık olarak ve daha büyük şiddette rapor edilmiştir. Standart FAC rejimine kıyasla paklitaksel (220 mg/m²) / doksorubisin (50 mg/m²) rejimiyle bulantı ve kusmanın daha az sıklıkta ve şiddette olduğu görülmüştür. Kortikosteroidlerin kullanılması paklitaksel/doksorubisin kolunda bulantı ve kusmanın daha düşük sıklık ve şiddette olmasına katkı yapmıştır.

Metastatik meme kanserinin birinci sıra tedavisi için paklitaksel trastuzumab ile kombinasyon halinde 3 saatlik infüzyon olarak uygulandığı zaman, aşağıdaki olaylar (paklitaksel veya trastuzumabla ilişkisiyle ilgisiz şekilde) tek ajan paklitakselden daha az sıklıkta rapor edilmiştir: kalp yetmezliği (%8'e karşı %1), enfeksiyon (%46'ya karşı %27), titremeler (%42'ye karşı %4), ateş (%47'ye karşı %23), öksürük (%42'ye karşı %22), deri döküntüsü (%39'a karşı %18), artralji (%37'ye karşı %21), taşikardi (%12'ye karşı %4), ishal (%45'e karşı %30), hipertoni (%11'e karşı %3), epistaksis (%18'e karşı %4), akne (%11'e karşı %3), herpes simpleks (%12'ye karşı %3), kazara yaralanma (%13'e karşı %3), uykusuzluk (%25'e karşı %13), rinit (%22'ye karşı %5), sinüzit (%21'e karşı %7) ve enjeksiyon yeri reaksiyonu (%7'ye karşı %1).

Bu sıklık farklarından bazıları paklitaksel/trastuzumab kombinasyonuna karşı tek ajan paklitaksel ile tedavilerin artmış sayısına ve süresine bağlı olabilir. Paklitaksel/trastuzumab ve tek ajan paklitaksel için ciddi olaylar benzer oranlarla rapor edilmiştir.

Metastatik meme kanserinde doksorubisin paklitaksel ile kombinasyon halinde uygulandığı zaman, **kardiyak kontraksiyon anormallikleri** (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda \geq %20 azalma) hastaların %15'ine karşı standart FAC rejimiyle %10 gözlenmiştir. **Konjestif kalp yetmezliği** hem paklitaksel/doksorubisin hem de standart FAC kollarında $<$ %1 gözlenmiştir. Önceden antrasiklinler ile tedavi edilen hastalarda paklitaksel ile kombinasyon halinde trastuzumab uygulanması, tek ajan paklitaksel ile tedavi edilen hastalara kıyasla **kardiyak disfonksiyonun** artmış sıklık ve şiddetiyle sonuçlanmıştır (NYHA Class I/II %10'a karşı %0; NYHA Class III/IV %2'ye karşı %1) ve nadiren ölümle ilişkili olmuştur (Kısa Ürün Bilgileri'ne bakınız). Bu nadir olgular dışında tümünde hastalar uygun tıbbi tedaviye yanıt vermiştir.

Radyasyon pnömonisi birlikte radyoterapi almakta olan hastalarda bildirilmiştir.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu

Nörolojik ve hepatik istenmeyen etkilerin haricinde (aşağıya bakınız), 107 hastayı içeren bir klinik çalışmaya dayanarak KS hastaları ile diğer solid tümörler için paklitaksel monoterapisiyle tedavi edilen hastalar arasında istenmeyen etkilerin sıklığı ve şiddeti genel olarak benzerdir.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları: kemik iliği supresyonu majör doz sınırlayıcı toksisiteydi. Nötropeni en önemli hematolojik toksisitedir. Birinci tedavi seansı sırasında, hastaların %20'sinde ağır nötropeni (< 500 hücre/mm³) meydana gelmiştir. Tüm tedavi dönemi süresince, hastaların %39'unda ağır nötropeni görülmüştür. Hastaların %41'inde >7 gün boyunca ve %8'inde 30-35 gün boyunca nötropeni vardır. Takip edilen tüm hastalarda 35 gün içerisinde çözülmüştür. ≥ 7 gün süren Grade 4 nötropeni insidansı %22 'dir.

Hastaların %14'ünde ve tedavi döngülerinin %1.3'ünde paklitaksel ile bağlantılı nötropenik ateş bildirilmiştir. Ölümcül olduğu kanıtlanan tıbbi ürünle bağlantılı paklitaksel uygulaması sırasında 3 septik nöbet vardır (%2.8).

Hastaların %50'sinde trombositopeni görülmüştür ve %9'unda ağırdır (< 50000 hücre/mm³). Tedavideyken en az bir kez olmak üzere, yalnızca %14'ü trombosit sayımlarında < 75000 hücre/mm³ düşme deneyimlemiştir. Hastaların < 3 'ünde paklitaksel ile bağlantılı kanama nöbetleri bildirildi, fakat bu hemorajik nöbetler lokalizedir.

Hastaların %61'inde anemi (Hb < 11 g/dL) görülmüştür ve %10'unda ağırdı (Hb < 8 g/dL). Hastaların %21'inde alyuvar transfüzyonları gerekmiştir.

Hepato-biliyer bozukluklar: Normal başlangıç karaciğer fonksiyonları bulunan hastalar arasında (proteaz inhibitörleri kullananlar > 50), sırasıyla %28, %43 ve %44'ünde bilirubin, alkalen fosfataz ve AST (SGOT) yükselmeleri vardır. Bu parametrelerden her birisi için, olguların %1'inde artışlar ciddidir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Paklitaksel doz aşımı için bilinen hiçbir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, hasta yakından takip edilmelidir. Tedavi, kemik iliği supresyonundan, periferik nörotoksiteden ve mukozitten meydana gelen birincil kabul edilmiş toksisitelere yöneltilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda doz aşımaları akut etanol toksisitesiyle ilişkili olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar (Bitki alkaloidleri ve diğer doğal ürünler, taksanlar)

ATC Kodu: L01CD01

Paklitaksel tübülün dimerlerinin oluşumunu teşvik eden ve depolimerizasyonu önleyerek mikrotübülleri stabilize eden bir antimikrotübül ajandır. Bu stabilite, yaşamsal interfaz ve mitotik hücre fonksiyonları açısından önemli olan mikrotübül ağının normal dinamik tekrar organizasyonunun baskılanmasıyla sonuçlanır. Ek olarak, paklitaksel hücre döngüsü boyunca mikrotübüllerin anormal ışınlarını veya demetlerini ve mitoz sırasında mikrotübüllerin çoklu yıldızlarını uyandır.

Over kanseri

Over kanserinin birinci sıra kemoterapisinde, paklitakselin güvenlik ve etkinliği iki majör, randomize, kontrollü (siklofosfamid 750 mg/m²/sisplatin 75 mg/m²'ye karşı) çalışmada değerlendirilmiştir. Evre II_{b-c}, III veya IV primer over kanserli 650'den fazla hasta içeren Gruplar arası çalışmada (BMS CA139-209), primer over kanseri maksimum 9 tedavi seansı paklitaksel (3 saat boyunca 175 mg/m²) ardından sisplatin (75 mg/m²) veya kontrol almıştır. İkinci majör çalışma (GOG-111/BMS CA139-022), evreleme laparotomisi sonrasında >1 cm rezidüel hastalık bulunan veya uzak metastazları bulunan evre III/IV primer over kanserli 400'den fazla hasta maksimum 6 seans paklitaksel (24 saat boyunca 135 mg/m²) ardından sisplatin (75 mg/m²) veya kontrolü değerlendirmiştir. İki farklı paklitaksel pozolojisi birbiriyle doğrudan karşılaştırılmamasına rağmen, her iki çalışmada standart tedaviye kıyasla sisplatinle kombinasyon halinde paklitaksel ile tedavi edilen hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek yanıt oranı, ilerlemeye kadar daha uzun süre ve daha uzun sağkalım süresi vardır. Siklofosfamid/sisplatin alan hastalara kıyasla 3 saatlik infüzyon şeklinde paklitaksel/sisplatin uygulanan ilerlemiş over kanserli hastalarda artmış nörotoksisite, artralji/miyalji fakat azalmış miyelosupresyon gözlenmiştir.

Meme kanseri

Meme kanserinin adjuvan tedavisinde, nod-pozitif meme karsinomlu 3121 hasta dört seans doksorubisin ve siklofosfamid (CALGB 9344, BMS CA 139-223) ardından adjuvan paklitaksel tedavisiyle veya hiç kemoterapi olmadan tedavi edilmiştir. Medyan takip 69 aydır. Genel olarak, paklitaksel hastalarında tek başına AC alan hastalara göre hastalık nüks riskinde %18'lik anlamlı bir azalma (p = 0.0014) ve tek başına AC alan hastalara göre ölüm riskinde %19'luk anlamlı bir azalma (p = 0.0044) vardır. Retrospektif analizler tüm hasta alt setlerinde fayda göstermiştir. Hormon reseptörü negatif/bilinmeyen tümörler bulunan hastalarda, hastalık nüksü riskindeki azalma %28'dir (%95 CI: 0.59-0.86). Hormon reseptörü pozitif tümörleri bulunan hasta alt grubunda, hastalık nüksü risk azalması %9'dur (%95 CI: 0.78-1.07).

Bununla birlikte, çalışma düzeneği genişletilmiştir. AC tedavisinin etkisini 4 döngünün ötesinde araştırılmamıştır. Bu tek başına çalışma temelinde, gözlenen etkilerin kısmen iki kol arasındaki (AC 4 döngü; AC+paklitaksel 8 döngü) kemoterapi süresindeki farklılığa bağlı olabileceği göz ardı edilemez. Bu nedenle, paklitaksel ile adjuvan tedavi genişletilmiş AC tedavisine bir alternatif olarak kabul edilmelidir.

Benzer düzeneğe sahip adjuvan nod-pozitif meme kanserindeki ikinci bir büyük klinik çalışmada, 3060 hasta dört seans AC (NSABP B-28, BMS CA139-270) ardından 225 mg/m² daha yüksek dozda dört seans paklitaksel almak veya almamak üzere randomize edilmiştir. 64

aylık medyan takipte, paklitaksel hastalarında tek başına AC alan hastalara göre hastalık nüksü riskinde %17'lik anlamlı bir azalma vardır ($p = 0.006$); paklitaksel tedavisi %7'lik ölüm riski azalmasıyla ilişkilidir (%95 CI: 0.78-1.12). Tüm alt set analizleri paklitaksel kolu lehinedir. Bu çalışmada hormon reseptörü pozitif tümörü bulunan hastalarda hastalık nüks riskinde %23'lük bir azalma vardır (%95CI: 0.6-0.92); hormon reseptörü negatif tümörü bulunan hasta alt grubunda hastalık nüksü risk azalması %10'dur (%95CI: 0.7-1.11).

Metastatik meme kanserinin birinci sıra tedavisinde, paklitakselin etkinlik ve güvenliği iki pivot, faz III, randomize, kontrollü açık etiketli çalışmada değerlendirilmiştir. Birinci çalışmada (BMS CA139-278), bolus doksorubisin kombinasyonunu (50 mg/m^2) takiben 24 saat sonra paklitaksel (3 saatlik infüzyonla 220 mg/m^2) (AT) kombinasyonu, her ikisi de sekiz seans boyunca üç haftada bir uygulanan standart FAC rejimine ($5\text{-FU } 500 \text{ mg/m}^2$, doksorubisin 50 mg/m^2 , siklofosamid 500 mg/m^2) karşı kıyaslanmıştır. Bu randomize çalışmada, önceden hiç kemoterapi almamış veya yalnızca adjuvan şeklinde antrasiklin dışı kemoterapi almış olan metastatik meme kanserli 267 hasta yer almıştır. Sonuçlar, FAC alanlara kıyasla AT alan hastalar için ilerlemeye kadar geçen süre açısından anlamlı bir farklılık göstermiştir (8.2'ye karşı 6.2 ay; $p = 0.029$). Medyan sağkalım paklitaksel/doksorubisin lehinedir (23.0'a karşı FAC için 18.3 ay; $p = 0.004$). AT ve FAC tedavi kolunda sırasıyla %44'ü ve %48'i sırasıyla %7'sinde ve %50'sinde taksanların dahil edildiği takip kemoterapisi almıştır. Genel yanıt oranı da FAC koluna kıyasla AT kolundan anlamlı şekilde daha yüksektir (%68'e karşı FAC'de %55). Paklitaksel/doksorubisin kolu hastalarının %19'una karşı FAC kolu hastaların %8'inde tam yanıtlar görülmüştür. Sonrasında tüm etkinlik sonuçları kör bağımsız değerlendirme yoluyla teyit edilmiştir.

İkinci pivot çalışmada, HO648g çalışmasının planlanmış alt grup analizinde (önceden adjuvan antrasiklinler alan metastatik meme kanseri hastaları) paklitaksel ve Herceptin® kombinasyonunun etkinlik ve güvenliği değerlendirilmiştir. Önceden adjuvan antrasiklinler almayan hastalarda paklitaksel ile kombinasyon halindeki Herceptin® etkinliği kanıtlanmamıştır. Trastuzumab (4 mg/kg yükleme dozu ardından haftada bir 2 mg/kg) ve her üç haftada bir paklitaksel (175 mg/m^2) 3-saatlik infüzyon kombinasyonu, önceden antrasiklinlerle tedavi edilmiş olan HER2'yi (immünohistokimya yoluyla ölçülen şekilde 2+ veya 3+) fazla eksprese eden metastatik meme kanserli 188 hastada her üç haftada bir tekli ajan paklitaksel (175 mg/m^2) 3-saatlik infüzyonu ile karşılaştırılmıştır. Trastuzumab hastalık ilerleyinceye kadar haftalık olarak verilirken, en az altı seans boyunca üç haftada bir uygulanmıştır. Bu çalışma, tek başına paklitakselle karşılaştırıldığı zaman, paklitaksel ilerlemeye kadar geçen süre (6.9'a karşı 3.0 ay), yanıt oranı (%41'e karşı %17) ve yanıt süresi (10.5'e karşı 4.5 ay) açısından paklitaksel/trastuzumab kombinasyonu için önemli bir faydayı göstermiştir. Paklitaksel/trastuzumab kombinasyonu ile gözlenen en önemli toksisite kardiyakdisfonksiyondur(bölüm 4.8'e bakınız).

Küçük hücreli ilerlemiş akciğer kanseri

İlerlemiş NSCLC tedavisinde, iki adet faz III çalışmasında (paklitaksel içeren rejimlerde 367 hasta) paklitaksel 175 mg/m^2 ardından sisplatin 80 mg/m^2 değerlendirilmiştir. Her ikisi de randomize çalışmadır, birisi sisplatin 100 mg/m^2 ile tedaviyi karşılaştırmıştır ve diğeri karşılaştırma olarak teniposid 100 mg/m^2 ardından sisplatin 80 mg/m^2 kullanmıştır (karşılaştırmada 367 hasta). Her bir çalışmadaki sonuçlar benzerdir. Birincil mortalite sonucu için, paklitaksel içeren rejim ile karşılaştırma gereci arasında hiçbir anlamlı farklılık bulunmamıştır (paklitaksel içeren rejimlerde medyan sağkalım süreleri 8.1 ve 9.5 ay ve karşılaştırma gerecinde 8.6 ve 9.9 ay). Benzer şekilde, ilerlemesiz sağkalım için tedaviler arasında hiçbir anlamlı farklılık yoktur. Klinik yanıt oranı açısından anlamlı fayda vardır.

Yaşam kalitesi sonuçları, iştah kaybı açısından paklitaksel içeren rejimlerde fayda göstermektedir ve periferik nöropati açısından paklitaksel içeren rejimlerin üstün olmadığı yönünde net kanıtlar sağlamaktadır ($p < 0.008$).

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu

AIDS ile bağlantılı KS tedavisinde, paklitakselin etkinliği ve güvenliği önceden sistemik kemoterapiyle tedavi edilmiş ilerlemiş KS'li hastalarda karşılaştırma bulunmayan bir çalışmada araştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası en iyi tümör yanıtıdır. 107 hastadan 63'ünün lipozomal antrasiklinlere dirençli olduğu değerlendirilmiştir. Bu alt grubun çekirdek etkinlik popülasyonunu meydana getirdiği değerlendirilmektedir. 15 tedavi döngüsü sonrasında lipozomal antrasikline dirençli hastalardaki genel başarı oranı (tam/kısmi yanıt) %57 dir (CI %44 - 70). Yanıtların %50'den fazlası ilk 3 döngü sonrasında barizdir. Lipozomal antrasikline dirençli hastalarda, hiç proteaz inhibitörü almamış olan hastalar için (%55,6) ve paklitaksel ile tedaviden en az 2 ay önce alanlar için (%60,9) yanıt oranları kıyasalanabilir durumdadır. Çekirdek popülasyonda ilerlemeye kadar geçen medyan süre 468 gündür (%95 CI 257-NE). Medyan sağkalım bilgi işleme tabi tutulamamıştır, fakat çekirdek hastalarda alt %95 kısımda 617 gündür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

İntravenöz uygulamayı takiben, paklitaksel plazma konsantrasyonlarında bifazik düşüş gösterir.

135 ve 175 mg/m² dozlarda 3 ve 24 saatlik infüzyonları takiben paklitaksel farmakokinetiği tespit edilmiştir. Ortalama terminal yarılanma ömrü tahminleri 3.0 ila 52.7 saat arasında değişiyordu ve ortalama, tamamlayıcı olmayan derlenmiş toplam vücut klerensi değerleri 11,6 ila 24.0 l/saat/m² arasında değişmektedir; toplam vücut klerensinin daha yüksek paklitaksel plazma konsantrasyonlarıyla birlikte azaldığı ortaya çıkmıştır. Yaygın ekstrasvasküler dağılımı ve/veya doku bağlanması belirtmek üzere, ortalama denge durumu dağılım hacmi 198 ila 688 l/m², arasında değişmektedir. 3 saatlik infüzyonla, artan dozlar doğrusal olmayan farmakokinetikle (non-linear pharmacokinetics) sonuçlanmaktadır. Dozda 135 mg/m²'den 175 mg/m²'ye %30'luk artış için, sırasıyla C_{max} ve AUC_{0-∞} değerleri %75 ve %81 artmıştır.

19 KS hastasına 3 saatlik infüzyon şeklinde verilen 100 mg/m² intravenöz dozu takiben, ortalama C_{max} 1,530 ng/ml idi (aralık 761 - 2,860 ng/ml) ve ortalama AUC 5,619 ng.saat/ml (aralık 2,609 -9,428 ng.saat/ml) dir. Klerens 20.6 l/saat/ m² (aralık 11 - 38) ve dağılım hacmi 291 l/ m² (aralık 121 – 638) dir. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 23,7 saattir (aralık 12 - 33).

Sistemik paklitaksel maruziyetinde hasta içi değişkenlik minimaldi. Çoklu tedavi seanslarıyla paklitaksel birikimi açısından hiçbir kanıt bulunmamıştır.

In vitro insan serum proteinlerine bağlanma çalışmaları, ilacın %89 – 98'inin bağlı olduğunu belirtmektedir. Simetidin, ranitidin, deksametazon veya difenhidramin varlığı paklitakselin proteine bağlanmasını etkilememiştir.

Paklitakselin imhası insanlarda tam olarak aydınlatılmamıştır. Kapsamlı olduğu belirtilen yaygın böbrek dışı klerensi belirtmek üzere, değiştirilmemiş ilacın üriner sistemde kümülatif eldesi için ortalama değerler dozun %1,3'ünden %12,6'sına kadar değişmiştir. Karaciğer metabolizması ve safra ile atılım paklitakselin imhası için ana mekanizma olabilir.

Paklitakselin temel olarak sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edildiği görülmektedir. Radyolojik işaretli paklitakselin uygulanmasını takiben, radyoaktivitenin ortalama %26, %2 ve %6'sı dışıyla sırasıyla 6 α -hidroksipaklitaksel, 3'-p-hidroksipaklitaksel ve 6 α -3'-p-dihidroksi-paklitaksel olarak atılmaktadır. Bu hidroksillenmiş metabolitlerin oluşumu sırasıyla CYP2C8, CYP3A4 ve hem CYP2C8 hem de CYP3A4 tarafından katalizlenir. 3 saatlik infüzyonu takiben paklitakselin imhası üzerine böbrek veya karaciğer disfonksiyonunun etkisi resmi olarak araştırılmamıştır.

Paklitaksel 135 mg/m² 3 saatlik infüzyonu alan hemodiyalize giren bir hastadan elde edilen farmakokinetik parametreler diyaliz dışı hastalarda tanımlanan aralık içindedir.

Paklitaksel ve doksorubisinin birlikte uygulandığı klinik çalışmalarda, doksorubisin ve bunun metabolitlerinin dağılımı ve eliminasyonu uzamıştır. Doksorubisinin hemen ardından paklitaksel verildiğinde doksorubisine toplam plazma maruziyeti, ilaçlar arasında 24 saat aralık verilene göre %30 daha yüksektir.

Diğer tedavilerle kombinasyon şeklinde paklitaksel kullanımı açısından, bu tıbbi ürünlerin kullanımı konusunda bilgiler için lütfen sisplatin, doksorubisin veya trastuzumab Kısa Ürün Bilgilerine danışınız.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Paklitakselin karsinojen potansiyeli çalışılmamıştır. Bununla birlikte, yayınlanmış literatüre dayanarak, farmakodinamik etki mekanizması nedeniyle, paklitaksel klinik dozlarda potansiyel karsinojenik ve genotoksik bir ajandır. Paklitakselin hem *in vitro* hem de *in vivo* memeli test sistemlerinde mutajenik olduğu gösterilmiştir.

Paklitakselin tavşanlarda embriyotoksik ve fetotoksik olduğu ve ratlarda üreme yeteneğini azalttığı da gösterilmiştir.

Düşük dozlarda erkek üreme organları üzerine advers etki görüldü ve toksik dozlarda erkek ve dişi üreme yeteneğinin bozulduğu görülmüştür. İntrauterin mortalite yoluyla belirtilen şekilde, ratlarda ve tavşanlarda maternal olarak toksik dozlarda embriyo-fetal toksisite, artmış resorpsiyonlar ve artmış fetüs ölümleri görülmüştür. Tavşanlarda, maternal toksisite altındaki dozlarda teratojen etkiler, emziren ratların sütünde sınırlı paklitaksel atılımı görülmüştür. Paklitaksel mutajenik değildir, fakat *in vitro* ve *in vivo* olarak kromozom aberasyonlarına sebep olmuştur. Paklitakselin karsinojen potansiyeli çalışılmamıştır. Hiçbir düzelme kanıtı olmadan/sınırlı düzelme kanıtı ile birlikte tekrarlı dozlama sonrasında histopatolojik olarak gecikmiş nörotoksik etkiler görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Etanol, susuz

Makrogolgliserol risinoleat

Sitrik asit, susuz (pH ayarlaması için)

6.2 Geçimsizlikler

Polioksietillenmiş hintyağı (Makrogolgliserol risinoleat), zaman ve konsantrasyonla birlikte seviyelerin arttığı plastikleştirilmiş polivinil klorür (PVC) ambalajlardan çözünerek DEHP (di-(2-etilhekzil) ftalat) ile sonuçlanabilir. Sonuç olarak, seyreltilmiş paklitakselin hazırlanması, saklanması ve uygulanması PVC dışı madde içeren ekipman kullanılarak gerçekleştirilmelidir.

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon: 24 ay

Seyreltme öncesi açtıktan sonra

Çoklu iğne girişlerini ve ürün geri çekilmesini takiben 25°C'de 28 gün boyunca kimyasal ve fiziksel kullanım için stabilite gösterilmiştir. Diğer kullanım için süreler ve koşullar kullanıcının sorumluluğudur.

Seyreltme sonrası

%5 Glikoz çözeltisi, %0.9 Sodyum Klorür çözeltisi, Ringer çözeltisi içerisinde %5 Glikoz çözeltisi ve %5 Glikoz çözeltisi/%0.9 Sodyum Klorür çözeltisi içerisinde seyreltildiği zaman, infüzyon için hazırlanan çözeltinin kimyasal ve fiziksel kullanım için stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanmadan önce kullanım için saklama süreleri ve koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve çözme/seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça, normal koşullarda 2 ila 8°C'de 24 saatten fazla değildir.

Seyreltme sonrasında çözelti yalnızca tek kullanımlıktır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal kutusunda saklayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için, bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PACLITAXEL KABI 150 mg/25 ml İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre: Tip I cam flakon, (Teflon® kaplı klorobütıl kauçuk tıpalı), 1 adet.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Elleçleme (el ile kullanımı): Tüm antineoplastik ajanlarla olduğu gibi, paklitaksel ile uğraşırken dikkat edilmelidir. Seyreltme ayrılmış bir alanda eğitimli personel tarafından aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Yeterli koruyucu eldiven giyilmelidir. Deri ve

müköz membranlarla temastan kaçınmak için tedbirler alınmalıdır. Deriyle temas durumunda, alan sabun ve suyla yıkanmalıdır. Topikal maruziyeti takiben, batma, yanma ve kızarıklık gözlenmiştir. Müköz membranlarla temas durumunda, bu suyla iyice yıkanmalıdır. İnhalasyonla birlikte, dispne, göğüs ağrısı, boğazda yanma ve bulantı bildirilmiştir.

Eğer açılmış flakonlar soğutulursa, oda sıcaklığına ulaştığında çok az veya hiç çalkalama olmadan tekrar çözünen bir çökelti meydana gelebilir. Ürün kalitesi etkilenmez. Eğer çözelti bulanık kalırsa veya eğer çözünmeyen bir çökelti fark edilirse, flakon imha edilmelidir. Çoklu iğne girişlerini ve ürün geri çekmelerini takiben, flakonlar 25°C'de 28 güne kadar mikrobik, kimyasal ve fiziksel stabilitesini korur. Diğer kullanım içi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğudur.

Sterilite bütünlüğünün kaybıyla sonuçlanmak üzere flakon tıpasının çökmesine sebep olabileceği için, zirveleri bulunan Kimyasal-Dağıtıcı İğne (Chemo-Dispensing Pin) aygıtı veya benzer aygıtlar kullanılmamalıdır.

IV uygulama için hazırlama:

İnfüzyondan önce, paklitaksel aseptik teknik kullanılarak %5 Glikoz çözeltisi, %0,9 Sodyum Klorür çözeltisi, Ringer çözeltisi içindeki %5 Glikoz çözeltisi ve %5 Glikoz çözeltisi/%0,9 Sodyum Klorür çözeltisi içerisinde 0,3 ila 1,2 mg/ml son konsantrasyona seyreltilmelidir.

%5 Glikoz çözeltisi, %0,9 Sodyum Klorür çözeltisi, Ringer çözeltisi içindeki %5 Glikoz çözeltisi ve %5 Glikoz çözeltisi/%0,9 Sodyum Klorür çözeltisi içerisinde seyreltildiği zaman, infüzyon için hazırlanan çözeltinin 25°C'de 24 saat süreyle kimyasal ve fiziksel kullanım içi stabilitesi gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik bakış açısından, ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanmadan önce kullanım içi saklama süreleri ve koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve çözme/seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadıkça, normalde 2 ila 8°C'de 24 saatten fazla değildir.

Seyreltme sonrasında çözelti yalnızca tek kullanımlıktır.

Hazırlanmasıyla birlikte, çözeltiler formülasyon aracına yorumlanabilen ve filtrasyon yoluyla giderilemeyen pusluluk gösterebilir. Paklitaksel $\leq 0.22 \mu\text{m}$ mikro-gözenekli membranla hat içi filtre üzerinden uygulanmalıdır. Hat içi filtre içeren IV boru sistemi üzerinden çözeltinin simüle edilmiş teminini takiben hiçbir önemli kuvvet kaybı belirtilmemiştir.

Genellikle 24 saatlik infüzyon döneminin sonuna doğru, paklitaksel infüzyonları sırasında nadir çökelti bildirimleri olmuştur. Bu çökeltinin sebebi aydınlatılmamış olmasına rağmen, olasılıkla seyreltilen çözeltinin süper doygunluğuna bağlıdır. Çökelti riskini azaltmak için, paklitaksel seyreltme sonrasında olabilen en kısa sürede kullanılmalı ve aşırı çalkalamadan, vibrasyonda veya sallamaktan kaçınılmalıdır. İnfüzyon setleri kullanmadan önce iyice yıkanmalıdır. İnfüzyon sırasında, çözeltinin görünümü düzenli olarak denetlenmeli ve eğer çökelti varsa infüzyon kesilmelidir.

Plastikleştirilmiş PVC infüzyon torbalarında, setlerde veya diğer tıbbi enstrümanlarda çözünebilecek DEHP'ye hasta maruziyetini en aza indirmek için, seyreltilmiş paklitaksel çözeltileri PVC dışı şişelerde (cam, polipropilen) veya plastik torbalarda (polipropilen, poliolefin) saklanmalıdır ve polietilen kaplı uygulama setleri ile uygulanmalıdır. Kısa giriş

ve/veya çıkışlı plastikleştirilmiş PVC boru sistemi eklenmiş filtre cihazlarının kullanılması (örneğin IVEX-2®) önemli DEHP çözünmesiyle sonuçlanmamıştır (bölüm 6.2'ye bakınız).

Paklitaksel infüzyonluk çözeltinin hazırlanması için koruma talimatları

1. Koruyucu bölme kullanılmalıdır ve koruyucu giysinin yanı sıra koruyucu eldivenler giyilmelidir. Eğer hiçbir koruyucu bölme bulunmuyorsa, ağız maskesi ve gözlükler kullanılmalıdır.
2. Hamile kadınlar veya hamile kalabilecek kadınlar bu ürüne dokunmamalıdır.
3. Enjeksiyon flakonları ve infüzyon şişeleri gibi açılmış ambalajlar ve kullanılmış kanüller, şırıngalar, kateterler, tüpler ve sitostatik kalıntıları tehlikeli atık kabul edilmeli ve TEHLİKELİ ATIK taşınması için yerel kılavuzlara uygun şekilde bertaraf edilmelidir.
4. Dökülme durumunda aşağıdaki talimatları izleyiniz: –koruyucu giysiler giyilmelidir; –kırık cam toplanmalı ve TEHLİKELİ ATIK için kap içerisine konulmalıdır; –kontamine yüzeyler bol miktarda soğuk suyla uygun şekilde yıkanmalıdır; –yıkanan yüzeyler daha sonra iyice silinmeli ve silme için kullanılan materyaller TEHLİKELİ ATIK olarak bertaraf edilmelidir.
5. Paklitakselin deriyle teması durumunda, alan bol miktarda akar suyla durulanmalı ve ardından sabun ve su ile yıkanmalıdır. Müköz membranlarla temas durumunda, temas eden alanı suyla iyice yıkayın. Herhangi rahatsızlığınız varsa, bir doktorla temas kurun.
6. Paklitakselin gözlerle teması durumunda, bunları bol miktarda soğuk suyla iyice yıkayın. Hemen bir göz doktoru ile temas kurun.

7. RUHSAT SAHİBİ

Fresenius Kabi İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Maslak Mah., Eski Büyükdere Cad.
İz Plaza Giz, No:9/80, Kat:4
34398 Sarıyer / İstanbul,
Tel : +90 212 365 56 42
Fax : +90 212 365 56 99

8. RUHSAT NUMARASI

2021/422

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.11.2021

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-