

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TAKSEN 300 mg/50 ml IV Enjektabl Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 ml çözelti için;

Etkin madde

Paklitaksel 6.0 mg

Yardımcı madde(ler)

Polioksil 35 hint yağı527.0 mg

Susuz etanol397.6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakon (İnfüzyon için konsantre çözelti)

Açık sarı, berrak likit çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Over kanseri :

- TAKSEN, platin içeren bir ilaç ile kombine olarak ilerlemiş veya metastatik over kanserinin birinci basamak tedavisinde endikedir.
- TAKSEN, ilerlemiş veya metastatik over kanserinin ikinci basamak tedavisinde endikedir.

Meme kanseri:

Erken evre adjuvan tedavide

- TAKSEN'in nod-pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde Antrasiklin ve Siklofosfomid tedavisini takiben kullanımı endikedir.

Birinci seçenek tedavide

- TAKSEN, ilerlemiş ya da metastatik meme kanserinin birinci basamak 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 (3 pozitif veya FISH tekniği ile pozitif) olduğu immunohistokimyasal yöntem ile tayin edilen hastalarda trastuzumab ile kombine olarak endikedir.

İkinci seçenek tedavide

- TAKSEN, kombinasyon kemoterapisinin başarısız olduğu metastatik meme kanserinin ikinci basamak tedavisinde endikedir. Uygulanan birinci basamak

tedavisinde klinik açıdan kontrendikasyon bulunmadıkça bir antrasiklin yer almalıdır.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri:

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

Kaposi sarkoma:

TAKSEN, AIDS'e bağlı kaposi sarkomanın ikinci basamak tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

* Kaposi sarkomlu hastalar için 8-20 mg

** ya da bir histamin eşdeğeri, örn: klorfeniramin

Over kanseri

Birinci seçenek tedavisinde: Sisplatin ile kombinasyonu önerilmektedir. Her 3 haftada bir, 3 saat süreyle intravenöz infüzyon yoluyla TAKSEN'in 175 mg/m² uygulamasını takiben 75 mg/m² sisplatin ya da 24 saat süreyle infüzyon yoluyla TAKSEN'in 135 mg/m² uygulamasını takiben 75 mg/m² sisplatin uygulanması önerilmektedir.

İkinci seçenek tedavisinde: TAKSEN'in önerilen dozu, tedavi kürleri arasında 3 haftalık ara bulunan 3 saat süreyle uygulanan 175 mg/m²'dir.

Meme kanseri

Meme kanseri tedavisinde 80 – 100 mg/m² dozunda haftada bir kullanılabilir.

Adjuvan tedavisinde: TAKSEN'in önerilen dozu, antrasiklin ve siklofosfamid tedavisini takiben, her 3 haftada bir 4 kür halinde 3 saat süreyle uygulanan 175 mg/m²'dir.

Birinci seçenek tedavisinde: Doksorubisin (50 mg/m²) ile kombine kullanıldığında, TAKSEN doksorubisinden 24 saat sonra uygulanmalıdır. TAKSEN'in önerilen dozu tedavi kürleri arasında 3 haftalık arayla, 3 saat süreyle intravenöz uygulanan 220 mg/m²'dir. Trastuzumab ile kombine kullanıldığında TAKSEN'in önerilen dozu, tedavi kürleri arasında 3 haftalık arayla 3 saat süreyle

intravenöz uygulanan 175 mg/m^2 'dir. Taksen infüzyonu, trastuzumabın ilk dozunu izleyen gün ya da önceki trastuzumab dozu iyi tolere edilmiş ise, trastuzumabın takip eden dozlarından hemen sonra yapılabilir.

İkinci seçenek tedavisinde: TAKSEN'in önerilen dozu, kürler arasında 3 haftalık arayla, 3 saat süreyle uygulanan 175 mg/m^2 'dir.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

TAKSEN'in önerilen dozu, her 3 haftada bir, 80 mg/m^2 sisplatin uygulamasını takiben, 3 saat süreyle uygulanan 175 mg/m^2 'dir.

AIDS'e bağlı Kaposi Sarkomu

TAKSEN'in önerilen dozu her 2 haftada bir, 3 saat süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 100 mg/m^2 'dir.

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

Uygulama şekli:

TAKSEN, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

TAKSEN, infüzyondan önce % 0.9 enjektabl sodyum klorür, % 5 enjektabl Dekstroz, % 5 Dekstroz ve % 0.9 NaCl enjektabl ya da % 5 Dekstrozlu Ringer solüsyonu ile son konsantrasyon 0.3-1.2 mg/ml olacak şekilde aseptik tekniklerle seyreltilmelidir. Solüsyon oda sıcaklığında ve oda ışığında 27 saat stabil kalır.

Seyreltilen solüsyonlar buzdolabında saklanmamalıdır. Genellikle 24 saatlik infüzyonun sonuna doğru solüsyonda çökme bildirilmiştir. Bu çökmenin sebebi henüz bilinmemekle beraber muhtemelen seyreltilen solüsyonun süpersatürasyonuna bağlıdır. Çökelti riskini azaltmak için TAKSEN, seyreltilmeden hemen sonra kullanılmalı ve çok fazla çalkalanmamalıdır. İnfüzyon setleri kullanılmadan önce iyice durulanmalıdır. İnfüzyon sırasında solüsyonun görünümü düzenli aralarla kontrol edilmeli ve eğer çökelti varsa tedavi kesilmelidir.

Solüsyon hazırlandıktan sonra formülün taşıyıcı maddesine bağlı olarak dumanlı bir görünüm olabilir ve bu durum filtrasyonla düzeltilemez. TAKSEN, mikropor membranı 0.22 mikrondan küçük olan in-line bir filtre eklenmiş IV infüzyon tüpü ile hastaya uygulanmalıdır. Bir in-line filtre ile IV tüpünden geçen solüsyonda önemli bir potens kaybı kaydedilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dozda değişiklikler önerebilmek için yeterli veri bulunmamaktadır. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda TAKSEN kullanımı önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özellikle Evre III/IV miyelosupresyon olmak üzere toksisite görülme riski artabilir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda 3 saat süreyle TAKSEN infüzyonu ile toksisitenin arttığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. TAKSEN daha uzun süreyle infüze edildiğinde orta ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda artan miyelosupresyon görülebilir. Hastalar miyelosupresyon gelişimi ön verileri için yakından izlenmelidir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar TAKSEN ile tedavi edilmemelidir.

Pediyatrik popülasyon:

TAKSEN'in, pediyatrik popülasyonda etkinlik ve güvenilirliğine dair yeterli veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Kalp yetmezliği riskindeki artış nedeniyle, TAKSEN geriatrik popülasyonda dikkatle kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

TAKSEN;

- Paklitaksel ya da formülasyondaki herhangi bir maddeye, özellikle polioksietil hint yağına karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Gebelik ve laktasyon döneminde,
- Başlangıç nötrofil sayısı $1,500/\text{mm}^3$ den düşük solid tümörü olan hastalarda,
- Başlangıç ya da takip eden nötrofil sayımları $1,000$ hücre/ mm^3 den düşük olan AIDS'e bağlı kaposi sarkomu olan hastalarda,
- Kaposi sarkomunda, tekrarlayan, ciddi ve kontrol altına alınamayan enfeksiyonların görüldüğü hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TAKSEN, kanser kemoterapisi konusunda deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır. Önemli aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebileceğinden uygun destekleyici ekipmanların bulundurulması gerekir.

Diğer tüm antineoplastik ajanlarda olduğu gibi, TAKSEN de dikkatle kullanılmalıdır. Seyreltilerek infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Solüsyon seyreltmeleri aseptik koşullarda, eğitimli personel tarafından yapılmalıdır. Koruyucu eldivenler kullanılmalı, ilacın deri ve mukoza ile temas etmemesi için gerekli önlemler alınmalıdır. TAKSEN cilt ile temas ederse derhal su ve sabunla

yıkanmalıdır. Topik etkileşim sonrası deride yanma ve kızarıklık görülür. TAKSEN mukoz membranlarla temas ederse, bol su ile yıkanmalıdır. İnhalasyonu ile dispne, göğüs ağrısı, boğazda yanma ve bulantı bildirilmiştir.

TAKSEN, bir platin bileşiği ile kombinasyon halinde verileceği zaman platin bileşiğinden önce verilmelidir.

TAKSEN ile tedaviden önce antihistaminik, kortikosteroidler ve H₂ antagonistleriyle ön tedavi uygulanmalıdır.

Tedavi gerektiren hipotansiyon ve dispne ile karakterize aşırı duyarlılık reaksiyonları, anjiyoödem ve generalize ürtiker ve anafilaksi, paklitaksel ile tedavi edilen hastaların % 2-4'ünde görülmüştür. Ön tedaviye rağmen hastalarda nadiren fatal reaksiyonlar görülmüştür. Tüm hastalara kortikosteroid, difenhidramin ve H₂ antagonistleri ile ön tedavi yapılmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu görüldüğünde tedavi hemen kesilmeli ve semptomatik tedavi başlatılmalı ve bir daha hastaya paklitaksel uygulanmamalıdır.

Kemik iliği supresyonu (özellikle nütropeni) doza ve uygulanan programa bağlıdır ve doz sınırlayan toksisitedir. Tedavi sırasında sık sık kan sayımı yapılmalıdır. Başlangıç nötrofil sayısı 1500/mm³'den ve trombosit sayısı 100000/mm³'den az olan hastalara TAKSEN uygulanmamalıdır. TAKSEN ile yapılan bir kür tedavi sırasında ciddi nütropeni (500/mm³'den az) gelişmesi halinde sonraki kürlerin dozunun % 20 azaltılması önerilir.

Paklitaksel tedavisi sırasında nadiren ağır iletim anormallikleri kaydedilmiştir. TAKSEN uygulanması sırasında ciddi iletim anormallikleri gelişirse uygun tedavi başlatılmalı ve daha sonra TAKSEN uygulandığında devamlı olarak elektrokardiyografik gözlem yapılmalıdır.

Paklitaksel uygulanması sırasında hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi gözlenmiştir; bu etkiler genellikle asemptomatiktir ve çoğunlukla tedavi gerektirmez. Ciddi vakalarda, doktorun kararı doğrultusunda paklitaksel infüzyonlarının kesilmesi ya da ara verilmesi gerekebilir. Özellikle paklitaksel infüzyonunun ilk saatlerinde vital bulguların sık sık gözlenmesi önerilir. Ciddi iletim anormallikleri olan hastalar dışında devamlı elektrokardiyografik gözlem gerekli değildir.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda, over ya da meme kanserli hastalara göre ağır kardiyovasküler etkiler daha sıklıkla gözlenmiştir. Klinik bir çalışmada AIDS'e bağlı kaposi sarkomlu bir hastada, kalp yetmezliği bildirilmiştir.

TAKSEN metastatik meme kanserinin başlangıç tedavisinde doksorubisin ya da trastuzumab ile kombine uygulandığında kalp fonksiyonları özellikle izlenmelidir. TAKSEN'in bu kombinasyonlarda tedavisinin düşünüldüğü hastalarda, hastaların anamnez, fiziksel muayene, elektrokardiyogram (EKG) incelemelerini kapsayan kardiyak incelemeleri yapılmalıdır. Hastanın kalp

fonksiyonları tedavi süresince de izlenmelidir (örn. her üç ayda). Bu izleme kalp yetmezliği gelişen hastaların fark edilmesine yardımcı olabilir. Tedavi sırasında, tedaviyi gerçekleştiren doktor ventriküler fonksiyon değerlendirme sıklığına karar verirken, uygulanan antrasiklin kümülatif dozunu (mg/m^2) dikkatle değerlendirmelidir. Testlerde, kalp fonksiyonlarında kötüleşme görülürse, asemptomatik bile olsa, irreversibl kardiyak hasar da dahil olmak üzere kardiyak hasar oluşması potansiyeline karşı, tedavinin sürdürülmesi ile sağlanacak klinik yararlar, ilgili doktor tarafından dikkatle değerlendirilmelidir. Tedavinin devam edilmesine karar verilirse, kalp fonksiyonları daha sık izlenmelidir (örn: her 1-2 siklusda).

Her ne kadar periferal nöropati insidansı yüksekse de ciddi semptomlar nadiren ortaya çıkar. Ciddi vakalarda daha sonraki tüm paklitaksel kürlerinde dozun % 20 (kaposi sarkomlu hastalar için %25) azaltılması önerilir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalar ve over kanserli hastalarda birinci basamak tedavisinde 3 saat süreyle infüzyon yoluyla uygulanan TAKSEN'in sisplatin ile kombinasyonunun nörotoksisite insidansı, TAKSEN'in tek başına uygulanımı ya da siklofosfamidi takiben sisplatin uygulanımına oranla daha yüksektir.

TAKSEN anhidr etanol içerir ve bu nedenle bütün hastalarda etanolün MSS üzerine olası etkileri ve diğer etkileri dikkate alınmalıdır. Çocuklar etanolün etkilerine yetişkinlerden daha duyarlı olabilir.

Paklitaksel toksisitesinin karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda arttığına dair bulgular vardır. TAKSEN orta dereceli ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulandığında dikkatli olunmalı ve doz ayarlamasına dikkat edilmelidir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulanmamalıdır.

TAKSEN'in intraarteryal uygulamasından özellikle kaçınılmalıdır. Lokal toleransın araştırıldığı hayvan çalışmalarında intraarteryal uygulamayı takiben ciddi doku reaksiyonları bildirilmiştir.

Ekstravazasyona sekonder reaksiyonlar dahil, enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle hafif olmuş ve eritem, yumuşaklık, deride renk değişmesi ya da enjeksiyon yerinde terleme şeklinde kendini göstermiştir. Bu reaksiyonlar 24 saatlik infüzyonla 3 saatlik infüzyonda olduğundan daha sık gözlenmiştir. Farklı bir yerde farklı bir bölgeye TAKSEN uygulanmasını takiben daha önce ekstravazasyon olan bir yerde deri reaksiyonlarının tekrarı nadiren bildirilmiştir. Paklitaksel alan hastalarda flebit, selülit, indurasyon, deride eksofoliyasyon, nekroz ve firoz gibi daha ciddi olaylar nadiren bildirilmiştir. Bazı vakalarda enjeksiyon yeri reaksiyonları ya uzun süreli bir infüzyon sırasında ortaya çıkmış ya da bir hafta ile on gün geç görülmüştür. Halen ekstravazasyon reaksiyonları için bilinen bir tedavi yoktur. Ekstravazasyon olasılığı bulunduğu göre ilaç uygulanması sırasında infüzyon yerinin yakından gözlenerek infiltrasyon olasılıklarının kontrol edilmesi önerilir.

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

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

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

TAKSEN, polioksil 35 hint yağı içermektedir.Ciddi alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

TAKSEN, hacminin yaklaşık %50'si kadar, doz başına 20 g'a kadar etanol (alkol) içermektedir. 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 ve karaciğer hastalığı yada epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Paklitaksel klerensi, simetidinin önce uygulanmasından etkilenmez.

Over kanserinin birinci basamak tedavisi için önerilen TAKSEN rejimi, sisplatinden önce verilmelidir. TAKSEN, sisplatinden önce verildiğinde, TAKSEN'in güvenlik profili, tek ajan olarak kullanıldığında bildirilenle uyumludur. TAKSEN, sisplatinden sonra verildiğinde hastalarda daha belirgin miyelosupresyon ve paklitaksel klerensinde yaklaşık % 20 azalma görmüştür. TAKSEN ve sisplatinle tedavi edilen hastalarda, jinekolojik kanserler için tek başına sisplatin kullanımı ile karşılaştırıldığında böbrek yetmezliği riskinde artış olabilir.

Paklitaksel ve doksorubisin birbirine yakın zamanlarda verildiğinde doksorubisin ve metabolitlerinin eliminasyonunun azalmasından dolayı TAKSEN, metastatik meme kanserinin başlangıç tedavisi için doksorubisinden 24 saat sonra uygulanmalıdır.

Paklitaksel metabolizması, sitokrom P450 CYP2C8 ve 3A4 izoenzimleri tarafından katalize edilir. Klinik çalışmalar, paklitaksel'in 6 α -hidroksipaklitaksel'e çevrilmesi için CYP2C8 ile yönetilen metabolizmasının insanlardaki en büyük metabolizma yolu olduğunu göstermiştir. CYP3A4'ün baskın inhibitörü olarak bilinen ketokonazol'ün eş zamanlı uygulanması, paklitaksel'in eliminasyonunu elimine etmez, bu nedenle iki ilaç da doz ayarına gerek olmadan birlikte uygulanabilir. Paklitaksel ve diğer CYP3A4 substratları/inhibitörleri arasındaki ilaç etkileşimleri üzerine ilave veriler sınırlıdır. Bu nedenle CYP2C8 veya 3A4 inhibitörü (örn. Eritromisin, fluoksetin, gemfibrozil) ya da indükörü (örn. Rifampisin, karbamazepin, fenitoin,

fenobarbital, efavirenz, nevirapin) olarak bilinen ilaçlar ile paklitaksel eş zamanlı uygulandığı zaman dikkatli olunmalıdır.

CYP2C8 inhibitörleri (örn. Atazanavir, gemfibrozil, ritonavir), CYP2C9 inhibitörleri (örn. Delavirdin, flukonazol, gemfibrozil, ketokonazol, nikardipin, NSAID'ler, sülfonamidler, tolbutamid) ve CYP3A4 inhibitörleri (örn. Azol antifungaller, klaritromisin, diklofenak, doksisisiklin, eritromisin, imatinib, izoniyazid, nefazodon, nikardipin, propofol, proteaz inhibitörleri, kinidin, telitromisin, verapamil) paklitaksel düzeylerini/etkilerini artırabilir.

CYP2C8 ve 2C9 indükleyicileri (örn. Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampin, rifapentin, sekobarbital), CYP3A4 indükerleri (örn. Aminoglutemid, karbamazepin, nafsilin, nevirapin, fenobarbital, fenitoin, rifampisinler) paklitaksel düzeylerini/etkilerini azaltabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

TAKSEN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

TAKSEN hamile bir kadına verildiğinde fetusa zarar verebilir. TAKSEN'in embriyo ve fetus üzerinde toksik olduğu tavşanlarda gösterilmiştir. Hamileler üzerinde çalışma yapılmamıştır. Diğer sitotoksik ilaçlarda olduğu gibi fetusa zarar verebileceğinden hamilelik sırasında kullanımı kontrendikedir. TAKSEN ile tedavi sırasında kadınlara hamile kalmamaları tavsiye edilir, eğer hasta hamile kalırsa hemen doktoruna bildirmelidir.

Laktasyon dönemi

İlacın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. TAKSEN emzirme sırasında kontrendikedir. TAKSEN tedavisi sırasında emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

TAKSEN'in embriyo ve fetus üzerinde toksik olduğu tavşanlarda ve fertiliteyi azalttığı da sıçanlarda gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TAKSEN alkol içerdiği için MSS üzerine olası etkileri ve diğer etkileri göz önünde tutulmalıdır. Hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aksi belirtilmediği durumda aşağıdaki yan etkiler, klinik çalışmalarda paklitaksel monoterapisi gören 812 hastaya ilişkin klinik çalışmalara aittir. Ayrıca sisplatin ile kombinasyon halinde paklitaksel alan daha önce tedavi uygulanmamış over kanseri veya küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan 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, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve Faz 2 Kaposi sarkomu çalışmalarında gözlenen önemli yan etkilerin sıklık ve ciddiyeti tedavi kolonuna göre sunulmaktadır.

Ayrıca pazarlama sonrası deneyim veya diğer klinik çalışmalarda seyrek şekilde görülen yan etkiler de bildirilmiştir.

Yan etkilerin sıklık ve ciddiyeti 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 sıklık ve ciddiyeti 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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

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, sepsis.

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

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
- Seyrek :Motor nöropati (uçlarda güç azalması)
- Çok seyrek :Paralitik ileusa ve ortostatik hipotansiyona neden olabilen otonomik nöropati, grandmal nöbetler, konvulsiyonlar, sersemlik, baş ağrısı, 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

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

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

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın :Hipotansiyon
Yaygın olmayan :Hipertansiyon, tromboz, tromboflebit
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 alkalin fosfataz ve AST (SGOT) değerlerinde sırasıyla %22 ve %19 oranında yükselme
Yaygın olmayan :Bilirubin yüksekliği (%7)
Çok seyrek :Hepatik nekroz ve hepatik ensefalopati

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın :Alopesi
Yaygın :Geçici ve hafif tırnak ve 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, ekfoliyatif dermatit, ürtiker, onikoliz. (Tedavideki hastalar, el ve ayaklarına güneş koruyucusu uygulamalıdır).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın :Artralji, miyalji
Yaygın : Kemik ağrısı, bacak krampları, miyasteni, sırt ağrısı

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 :Enjeksiyon yeri reaksiyonları (lokal ödem, ağrı, eritem, hassasiyet, indurasyon, selülide neden olan ekstravazasyon durumu)

Yaygın olmayan: Flebit, endürasyon, ciltte ekfoliasyon, nekroz ve fibroz
Seyrek :Asteni, halsizlik, pireksi, dehidrasyon, genel ödem, malazi

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.

Kombinasyon Tedavisi Çalışmalarından Elde Edilen Yan Etki Deneyimleri:

Aşağıdaki tartışma sisplatin ile kombine olarak paklitaksel alan daha önce tedavi görmemiş over kanseri ya da NSCLC olan hastalar, En İyi Destekleyici Bakım ile birlikte tek-ajan paklitaksel alan ameliyatın mümkün olmadığı NSCLC olan hastalar, adjuvan uygulamada doksorubisin/siklofosfamid'den sonra paklitaksel alan meme kanserli hastalar, birinci basamak tedavi olarak paklitaksel ile birlikte trastuzumab alan metastatik meme kanserli hastalar ve AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan hastaları yansıtmaktadır. Ayrıca, pazarlama sonrası deneyimlerinde ya da diğer klinik çalışmalarda bildirilen nadir olaylar da tanımlanmıştır.

Paklitaksel ile birlikte sisplatin: Over kanseri tedavisinde birinci basamak kemoterapi olarak 3 saatlik infüzyon şeklinde paklitaksel'i takiben sisplatin ile tedavi edilen hastalarda, nörotoksisite, artralji/miyalji ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, siklofosfamidi takiben sisplatin ile tedavi edilen hastalara göre daha sık ve şiddetli görüldüğü bildirilmiştir.

Miyelosupresyonun, 3 saatlik infüzyonla paklitaksel'i takiben sisplatin tedavisinde siklofosfamidi takiben sisplatin tedavisine göre daha seyrek ve hafif olduğu görülmüştür.

CA139-209 ve CA139-022'de nörotoksisitenin çapraz çalışma karşılaştırması, paklitaksel ve sisplatin 75 mg/m² ile kombine verildiğinde, 3 saatlik infüzyon ile 175 mg/m² dozda paklitaksel ile ciddi nörotoksisite görülme sıklığı 24 saatlik infüzyon ile 135 mg/m² doza göre daha yaygın olduğunu göstermiştir.

Paklitaksel ile birlikte sisplatin tedavisi gören hastalarda, jinekolojik kanserlerin tedavisi sırasında tek başına sisplatin tedavisi ile kıyaslandığında böbrek yetmezliği riskinde artış görülebileceği bildirilmiştir.

Paklitaskel ile birlikte trastuzumab: Metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde tek ajan paklitaksel'e kıyasla paklitaksel'in trastuzumabla kombine olarak 3 saatlik infüzyonla uygulanması sonucu daha sık bildirilen advers etkiler (paklitaksel ve trastuzumab ile ilişkisine bakılmaksızın); kalp yetmezliği, enfeksiyon, titreme, ateş, öksürük, döküntü, artralji, taşikardi, diyare, hipertoni,

epitaksi, akne, herpes simplex, kazara yaralanma, uykusuzluk, rinit, sinüzit ve enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Sıklıklardaki farklılıklar paklitaksel/trastuzumab kombinasyon tedavisinin tek ajan paklitaksel tedavisine kıyasla daha fazla sayıda ve daha uzun süreli olmasından kaynaklanıyor olabilir. Paklitaksel/trastuzumab kombinasyonu ve tek ajan paklitaksel tedavisinde ciddi yan etkiler benzer oranlarda bildirilmiştir.

Paklitaksel ile birlikte doksorubisin: Metastatik meme kanserinde önceden tedavi edilmemiş ve kemoterapi almamış hastalarda paklitaksel ve doksorubisin kombinasyon tedavisinde konjestif kalp yetmezliği bildirilmiştir. Miyokardiyal enfeksiyon olayları seyrek bildirilmiştir. Paklitaksel tedavisi alan ve özellikle antrasiklinler ile kemoterapi almış hastalarda kardiyak disfonksiyon ve sol ventriküler enjeksiyon fraksiyonunun redüksiyonu veya ventriküler yetmezlik tipik olarak bildirilmiştir.

Paklitaksel ile birlikte radyoterapi: Eşzamanlı radyoterapi alan hastalarda radyasyon pnömoniti 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 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri 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. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri 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 belirlenmemektedir. Over kanserinin birinci basamak tedavisinin incelendiği çalışmada yaşlı

hastalarda genç hastalara kıyasla daha düşük bir ortanca sağkalım görülmüş olmakla birlikte diğer etkinlik parametreleri genç hastalardan farklı değildir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

TAKSEN doz aşımının bilinen bir antidotu yoktur. Doz aşımının başlıca komplikasyonları, kemik iliği supresyonu, periferik nörotoksisite ve mukozittir. Pediatrik hastalardaki doz aşımı etanol toksisitesi ile bağlantılıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: L01CD01

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, Taksanlar

Paklitaksel antimikrotübül bir ajandır. Tübülün dimerlerinden mikrotübül toplanmasını artırır ve mikrotübüllerin depolimerizasyonunu önleyerek, stabilize eder. Bu stabilite sonucu, hayati interfaz ve mitotik hücre fonksiyonları için gerekli olan, mikrotübül ağının normal dinamik reorganizasyonu inhibe olur. Paklitaksel ayrıca hücre siklusu süresince anormal mikrotübül demetlerinin oluşumunu ve mitoz sırasında çoklu mikrotübül asterlerini indükler.

Paklitakselin over kanseri ilk seçenek tedavisinde güvenliği ve etkinliği iki majör randomize kontrollü çalışma (siklofosfamid 750 mg/m² + sisplatin 75 mg/m² terapisi ile karşılaştırma) ile değerlendirilmiştir. Vakada (BMS CA 139-209), evre II_{b-c}, III ya da IV primer over kanserli, paklitaksel ile maksimum 9 tedavi kürü (3 saatlik infüzyonla 175 mg/m²) takiben sisplatin (75 mg/m²) ile tedavi ya da kontrol tedavisi gören yaklaşık 650 hasta bulunmaktadır. Bir diğer majör çalışmada (GOG 111/B-MS CA 139-022) 6 kür paklitakseli (24 saatlik infüzyonla 135 mg/m²) takiben sispaltin (75 mg/m²) ya da kontrol tedavisinin değerlendirildiği evre III/IV primer over kanserli, laparotomi aşamasından sonra >1 cm rezidüel hastalık ya da hafif metastazı olan yaklaşık 400 hasta bulunmaktadır. İki farklı paklitaksel dozu birbiriyle direkt olarak karşılaştırılmamıştır. Her iki çalışmada da paklitaksel ile sisplatin kombinasyon tedavisi gören hastalarda standart tedavi gören hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı oranda yüksek cevap oranı ve hayatta kalma süresinde uzama gözlenmiştir. İlerlemiş over kanserli hastalarda 3 saatlik infüzyonla paklitaksel/sisplatin uygulamasıyla siklofosfamid/sisplatin alan hastalar karşılaştırıldığında artan nörotoksisite, artralji ve miyalji fakat azalan miyelosupresyon gözlenmiştir.

Meme kanserinde adjuvan tedavide, nod pozitif meme kanserli 3121 hasta, adjuvan paklitaksel terapisi almış ya da 4 kür doksorubisin ve siklofosfamid (CALG 9344, BMS CA 139-223) sonrasında kemoterapi görmemiştir. Ortalama takip süresi 69 ay olmuştur. Sonuçta, paklitaksel hastalarının AS terapisini tek basına alan (p = 0.0014) hastalara oranla hastalığın tekrarlama riskinde %18 oranında ve ölüm riskinde %19 oranında önemli bir azalma sağlanmıştır.

Retrospektif analizler, bütün hasta alt sınıflarında yararı göstermiştir. Hormon reseptör negatif olan/bilinmeyen tümörlü hastalarda hastalığın tekrarlama riskinin azalma oranı %28 (%95CI: 0.59–0.86) olmuştur. Hormon reseptör pozitif tümörlü alt grup hastalarda hastalığın tekrarlama riskinin azalma oranı %9 (%95CI: 0.78–1.07)'dur. Bununla birlikte çalışma dizaynı, antrasiklin ve siklofosfamidin 4 kürden fazla uygulanmasına göre olusturulmamıştır. Gözlenen etkilerin iki kol (Antrasiklin ve siklofosfamid 4 döngü; antrasiklin ve siklofosfamid + paklitaksel 8 döngü) arasındaki kemoterapi süresine kısmen bağlı olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, paklitaksel ile adjuvan tedavisi, antrasiklin ve siklofosfamid terapisini uzatmak için alternatif olarak görülmektedir.

Nod pozitif meme kanseri adjuvan tedavisi, benzer dizaynı ikinci büyük klinik çalışmasında, 3060 hastaya randomize olarak ya da yüksek dozlarda 225 mg/m² 4 paklitaksel kürü olmadan takiben 4 kür antrasiklin ve siklofosfamid (NSABP B-28, BMS CA139-270) verilmiştir. Ortalama takip süresi 64 aydır. Paklitaksel hastalarında hastalığın tekrarlama riskinde, tek basına antrasiklin ve siklofosfamid (p = 0.006) ile tedavi gören hastalara göre %17'ye kadar önemli bir azalma sağlanmıştır. Paklitaksel tedavisi ile %7'ye (%95CI: 0.78–1.12) kadar ölüm risk oranında azalma sağlanmıştır. Tüm alt grup analizleri paklitakseli desteklemektedir. Bu çalışmadaki hormon reseptör pozitif tümörlü hastalarda hastalığın tekrarlama riskinde %23 (%95CI: 0.6–0.92), hormon reseptör negatif tümörlü hastalarda hastalığın tekrarlama riskinde %10 (%95CI: 0.7–1.11) oranında azalma görülmüştür.

Metastatik meme kanseri ilk seçenek tedavisinde, paklitakselin etkinlik ve güvenilirliği, iki pivot, randomize, kontrollü açık çalışmayla değerlendirilmiştir. Birinci çalışmada (BMS CA 139-278), bolus doksorubisini (50 mg/m²) takiben 24 saat paklitaksel (220 mg/m² 3 saatlik infüzyon) (AT) kombinasyonu, standart FAS rejimi (5-FU 500 mg/m², doksorubisin 50 mg/m², siklofosfamid 500 mg/m²) ile karşılaştırılmıştır. Her iki uygulama her 3 haftada 8 kür olarak yapılmıştır. Bu randomize çalışmada metastatik meme kanserli, önceden kemoterapi almamış ya da yalnızca antrasiklin olmayan kemoterapide adjuvan tedavisi almış 267 hasta kaydedilmiştir. Sonuçlar AT alan hastalarda ilerleme zamanları FAS tedavisi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık (8.2'ye karşı 6.2 ay, p=0.029) göstermiştir. Ortalama hayatta kalma oranı FAS'a karşı paklitaksel/doksorubisin (18.3'e karşı 23 ay, p=0.004) yönündedir. AT ve FAS tedavilerinde sırasıyla %7 ve %50 taksan içeren takip kemoterapide %44 ve %48'dir. Ayrıca tüm cevap oranı AT kolunda FAS koluna göre anlamlı derecede yüksektir (%68'e karşı %55). Tam cevap paklitaksel/doksorubisin hastalarının %19'unda, FAS grubunda hastaların %8'inde görülmüştür. Sonuçta tüm etkinlik sonuçları, körlü bağımsız derlemelere uygunluk göstermektedir.

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

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

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

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Paklitaksel, beyaz tozudur. Metanol, etanol, kloroform, etil asetat, dimetil sülfoksitte çözünür.

Emilim:

İntrevenöz uygulanır.

Dağılım:

İntravenöz uygulandıktan sonra paklitakselin plazma konsantrasyonları bifazik düşüş gösterir. Başlangıçtaki hızlı düşüş, periferik bölümlere dağılımı ve ilacın eliminasyonunu gösterir. 24 saatlik infüzyonla 135 – 175 mg/m²'lik dozların uygulandığı hastalarda görülen total vücut klerensi, sırasıyla 21.7 – 23.8 L/saat/m², doruk plazma konsantrasyonu 195 ya da 365 ng/ml, eğri altı alanı (EAA) ise 6300 ve 7993 ng/saat/ml'ken. 3 saatlik infüzyonla görülen total vücut klirensi, sırasıyla 17.7 – 12.2 L/saat/m², doruk plazma konsantrasyonu 2.17 ya da 3.65 µg/ml ve eğri altı alanı (EAA) ise 7952 ve 15,007 ng/saat/ml'dir.

IV uygulamayı takiben paklitaksel tüm vücut sıvılarına ve dokularına dağılır. 24 saatlik infüzyonla 135 ya da 175 mg/m²'lik dozlarda paklitaksel verilen hastalarda kararlı durum dağılım hacmi, 227 – 688 L/m²'dir ve bu da paklitakselin ekstravasküler dağılımının yaygın olduğunu ve/veya dokulara bağlandığını gösterir. Paklitaksel, merkezi sinir sistemine penetre olmaz, fakat IV infüzyonu takiben askitik sıvılarda tespit edilmiştir. İlacın ortalama % 89 – 98' u plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım yarı ömrü ortalama 0.34 saat ve eliminasyon yarı ömrü ortalama 5.8 saattir. 3 saatlik IV infüzyon ile 175 mg/m²'lik paklitaksel alan hastalarda dağılım yarı ömrü ortalama 0.27 saat ve eliminasyon yarı ömrü ortalama 2.33 saattir. 15 – 285 mg/m² dozlarında 1 ve 6 saatlik infüzyonları takiben ortalama terminal yarı ömrü 5.3 – 17.4 saattir.

Biyotransformasyon:

Paklitaksel karaciğerde metabolize edilir. En önemli metaboliti, 6α-hidroksipaklitakseldir ve sitokrom P450 izoenzimi CYP2C8 ile metabolize edilir, ayrıca CYP3A4 ile iki minör metabolit olan 3'-p-hidroksipaklitaksel ve 6α,3'-p-hidroksipaklitaksele dönüşür.

Eliminasyon:

Paklitaksel ve metabolitleri, safra eliminasyonu ile feçesle atılır. Üriner atılımı minimumdur. Uygulanan dozun % 10'undan azı değişmemiş olarak idrarla atılır. 1-6 ya da 24 saatlik IV infüzyonu takiben dozun % 1.3-12.6'sı değişmemiş ilaç olarak idrarla atılır.

Paklitaksel eliminasyonu üzerine renal ve/veya hepatik yetmezliğin etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Paklitaksel, temel olarak karaciğerde metabolize edilir ve sınırlı veriler, paklitaksel klerensinin hepatik yetmezliği olan hastalarda azaldığını göstermektedir.

Doğrusal/doğrusal olmayan durum:

Artan dozlarda uygulanan 3 saatlik infüzyonlar lineer olmayan bir farmakokinetik göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Paklitaksel ve doksorubisinin eş zamanlı kullanıldığı klinik çalışmalarda, doksorubisinin ve metabolitlerinin dağılımı ve eliminasyonu uzar. Paklitaksel doksorubisinden hemen sonra uygulandığında, doksorubisine toplam maruz kalma, iki ilacın 24 saatlik aralıkla uygulanmasına kıyasla %30 daha yüksek olur. Paklitakselin diğer terapilerle kombinasyon halinde kullanılması için lütfen, sisplatin, doksorubisin veya trastuzumab kullanımı üzerine bilgi için bu tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

Yaş ve cinsiyet :

Sistemik paklitaksel maruziyetinde hastalar arası değişkenlik minimumdur.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği :

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polioksil 35 hint yağı
Sitrik asit
Susuz etanol

6.2. Geçimsizlikler

Seyreltilmemiş konsantrenin infüzyon solüsyonların hazırlanmasında kullanılan plastik PVC aletlerle temas etmemesi gerekir. Hastanın PVC infüzyon torbalarından, setlerinden ya da diğer tıbbi cihazlardan sızabilecek olan DEHP [di-(2-etilhekzil)ftalat] ile temasını en aza indirmek için seyreltilen Taksen enjektabl solüsyonları cam veya polipropilen şişelerde ya da plastik torbalarda (polipropilen, poliolefin) saklanmalı ve polietilen kaplı uygulama setleri ile hastaya verilmelidir. Mikropor membranı 0.22 mikrondan büyük olmayan in-line filtre ile uygulanmalıdır. PVC kaplı tüpün girişi ve çıkış ağzının kısa tutulduğu filtre sistemlerinde önemli DEHP sızıntısı olmamaktadır.

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış TAKSEN, orijinal ambalajında 25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklandığında, ambalajın üzerindeki tarihe kadar stabil kalır.

Buzdolabında saklanan açılmamış flakonlar, oda sıcaklığına ulaşınca biraz çalkalamayla çözünen bir tortu oluşur. İlacın kalitesi etkilenmez. Eğer solüsyon bulanıksa ya da tortu çözülmüyorsa o flakon atılır. Dondurulan üründe olumsuz bir etki oluşmaz.

Mikrobiyolojik açıdan ürün seyreltikten sonra derhal kullanılmalıdır. Seyreltilen solüsyonlar buzdolabında saklanmamalıdır. İnfüzyon için seyreltilen solüsyon 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 27 saat stabildir. Bu süre içinde kullanılmayan ürün atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ml Tip I cam renksiz flakon, 20 mm gri teflon kaplamalı tıpa, 20 mm alüminyum kapak

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

TAKSEN, antineoplastik bir ilaçtır ve dikkatle kullanılmalıdır. Solüsyon seyreltmeleri özel alanlarda sorumlu personel tarafından aseptik koşullarda yapılmalıdır. Eldiven kullanılmalıdır. Deri ve mukoz membranlarla temas etmemesi için gereken önlemler alınmalıdır. Eğer deriyle temas ederse derhal su ve sabunla yıkanmalıdır. Deriyle teması yanma ve kızarıklığa yol açar. Mukoz membranlarla temas ederse bol suyla yıkanmalıdır. İnhalasyonu takiben dispne, göğüs ağrısı, boğazda yanma ve bulantı rapor edilmiştir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Bağlarbaşı, Gazi Cad. No : 40
Üsküdar / İSTANBUL
Tel. : 0216 492 57 08 Fax : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

231/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.04.2011

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-