

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİNDAXEL 100 mg/16.7 mL İ.V. infüzyon için konsantre çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir mL’de;

Etkin madde:

Paklitaksel 6 mg/mL

Yardımcı maddeler:

Etanol

385.0 mg/mL

Makrogolgliserol risinoleat (polioksil kastor yağı)

527.0 mg/mL içerir.

“Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız”.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Over Kanserinde

SİNDAXEL,

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

Meme Kanserinde

Erken evre adjuvan tedavide:

- SİNDAXEL’in, nod pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde antrasiklin ve siklofosamid tedavisini takiben kullanımı endikedir.

Birinci basamak tedavide:

- SİNDAXEL ilerlemiş veya 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 basamak tedavide:

- SİNDAXEL, 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 Kanserinde (NSCLC)

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

Kaposi Sarkomada

AIDS'e bağlı Kaposi Sarkoma'nın ikinci basamak tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının riskini azaltmak için SİNDAXEL uygulanmasından önce bütün hastalara ön tedavi yapılmalıdır. Bu tür bir ön tedavi SİNDAXEL uygulamasından yaklaşık 6 ve 12 saat önce oral olarak veya yaklaşık 30 ila 60 dakika önce I.V. olarak 20 mg deksametazon (veya eşdeğeri), 30 ila 60 dakika önce I.V. olarak 50 mg difenhidramin (veya eşdeğeri) ve 30 ila 60 dakika önce 300 mg simetidin veya 50 mg ranitidin'den oluşabilir.

Daha sonraki SİNDAXEL dozları, solid tümörü olan hastalarda nötrofil sayısı $>1,500$ hücre/mm³ ve trombosit sayısı $>100,000$ hücre/mm³ (Kaposi sarkomalı hastalarda <1000 hücre/mm³) olana kadar uygulanmamalıdır. Ciddi nötropeni (<500 hücre/mm³) ya da ciddi periferik nöropati gelişen hastalarda daha sonraki ilaç uygulamalarında doz %20 azaltılmalıdır. Nörotoksisite insidansı ve nötropeni şiddeti doz ile artar.

İlerlemiş veya metastatik over kanserinde

Kombinasyon tedavisi: Daha önceden tedavi görmemiş hastalarda her 3 haftada bir 3 saatlik I.V. infüzyonla 175 mg/m^2 dozunda uygulanır. Alternatif olarak her 3 haftada bir 24 saatlik I.V. infüzyonla 135 mg/m^2 lik daha miyelosupresif bir doz kullanılabilir. Bir platin bileşiği ile kombine edilerek kullanılacak ise SİNDAXEL platin bileşiğinden önce verilmelidir.

Tek ajan tedavisi: Daha önceden kemoterapi görmüş hastalarda önerilen rejim her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m^2 dir.

Meme kanserinde

Adjuvan tedavi: SİNDAXEL, antrasiklin ve siklofosfamid (AC) tedavisini takiben 4 kür olarak her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m^2 dozunda uygulanır.

İlerlemiş veya metastatik meme kanserinin birinci basamak, kombinasyon tedavisi: SİNDAXEL, doksorubisin (50 mg/m^2) ile kombine kullanılırken doksorubisinden 24 saat sonra verilmelidir. Önerilen SİNDAXEL dozu her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 220 mg/m^2 dir.

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

Metastatik meme kanserinin tek ajan tedavisi: Her 3 haftada bir 3 saatte intravenöz yoldan 175 mg/m² olarak uygulanır.

Haftalık dozlama: Paklitaksel içeren ilaçlar meme kanseri tedavisinde 80-100 mg/m² dozunda haftada bir kullanılabilir.

Pre-medikasyon, SİNDAXEL uygulamasından 30 dakika önce intravenöz deksametazon sodyum fosfat enjeksiyonu (deksametazon 8 mg) ve ranitidin hidroklorür enjeksiyonu (ranitidin 50 mg) veya famotidin enjeksiyonu (famotidin 20 mg) ve difenhidramin hidroklorür tablet (difenhidramin hidroklorür 50 mg) içerecek şekilde tamamlanmalıdır.

Deksametazonun başlangıç dozu 8mg dır. Bir sonraki uygulamaya kadar klinik olarak anlamlı herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmemişse, devam eden haftada, deksametazon dozu önceki haftanın yarısı (4 mg) olacak şekilde azaltılır. Devam eden haftalarda klinik SİNDAXEL 30 mg/5 ml Enjektabl Solüsyon olarak belirgin bir aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmez ise; minimum doz 1 mg olana kadar, doz önceki haftanın yarısı olacak şekilde azaltılır.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde

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

Tek ajan tedavisi: SİNDAXEL 175-225 mg/m² dozunda her üç haftada bir 3 saatlik I.V. infüzyonla uygulanır.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomunda

İkinci basamak tedavi: Kürler arasında 3 hafta ara bırakılarak 3 saatte intravenöz yoldan 135 mg/m² SİNDAXEL ya da kürler arasında 2 hafta ara bırakılarak 3 saatte intravenöz yoldan 100 mg/m² SİNDAXEL uygulanır (doz yoğunluğu 45-50 mg/m²/hafta).

HIV hastalıkları ilerlemiş hastalarda gözlenen immunosupresyona dayanarak, bu hastalarda aşağıdaki modifikasyonlar önerilir:

1. Üç ön tedavi ilacından biri olan deksametazonun dozu oral yoldan 10 mg'a indirilmelidir;
2. SİNDAXEL tedavisi yalnızca eğer nötrofil sayımı 1000 hücre/mm³ olursa başlatılmalı ya da tekrarlanmalıdır;
3. Takip eden SİNDAXEL kürlerinin dozu ciddi nötropeni (bir hafta ya da daha uzun bir süre <500 hücre/mm³) geliştiren hastalarda %20 azaltılmalıdır.
4. Klinik olarak endike olduğu şekilde eşzamanlı hematopoietik büyüme faktörü (G-CSF) başlatılmalıdır.

Uygulama şekli:

SİNDAXEL, I.V. infüzyon yolu ile uygulanır.

SİNDAXEL, mikropor membranı 0,22 mikrondan küçük olan in-line bir filtre ile uygulanmalıdır.

SİNDAXEL flakon multidoz uygulanabilir. Seyreltilen ürün tek kullanımlıktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda toksisite riski (özellikle III. - IV. Derece miyelosupresyon) artabilir. 3 ve 24 saatlik infüzyonlar için tavsiye edilen doz ayarlaması aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Hastalar miyelosupresyon ön bulguları bakımından yakından izlenmelidir.

Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalar için Önerilen Doz

Karaciğer Yetmezliği derecesi			
<u>Transaminaz Seviyeleri</u>		<u>Bilirubin Seviyeleri^a</u>	<u>Tavsiye Edilen SİNDAXEL Dozu^b</u>
<u>24 - Saatlik İnfüzyon</u>			
< 2 x NÜS	ve	≤ 1,5 mg/dL	135 mg/m ²
2 -< 10 x NÜS	ve	≤ 1,5 mg/dL	100 mg/m ²
< 10 x NÜS	ve	1,6 – 7,5 mg/dL	50 mg/m ²
≥ 10 x NÜS	veya	> 7,5 mg/dL	Tavsiye edilmez.
<u>3 - Saatlik İnfüzyon</u>			
< 10 x NÜS	ve	≤ 1,25 x NÜS	175 mg/m ²
< 10 x NÜS	ve	1,26 – 2,0 x NÜS	135 mg/m ²
< 10 x NÜS	ve	2,01 – 5,0 x NÜS	90 mg/m ²
≥ 10 x NÜS	veya	> 5,0 x NÜS	Tavsiye edilmez.

^a 3 ve 24 saatlik infüzyonlar için verilen bilirubin seviye kriterleri arasındaki farklılıklar klinik çalışma dizaynındaki farklılıklardan dolayıdır.

^b Tavsiye edilen dozlar tedavinin ilk kürü içindir; daha sonraki kürlerde yapılacak doz azaltması bireysel toleransa göre yapılmalıdır.

NÜS = Normal üst sınır

Pediyatrik popülasyon: SİNDAXEL'in 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon: SİNDAXEL'in yaşlılarda kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Paklitaksele veya özellikle polioksietillenmiş kastor yağı olmak üzere diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

SİNDAXEL, gebelik ve laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.6).

Ayrıca başlangıç nötrofil sayısı $1,500 \text{ hücre/mm}^3$ 'den düşük solid tümörü olan hastalarda ve başlangıç ya da takip eden nötrofil sayımları $1,000 \text{ hücre/mm}^3$ 'den düşük olan AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan hastalarda da kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SİNDAXEL kanser kemoterapi ilaçlarının kullanımında deneyimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır. Önemli aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebileceğinden uygun destekleyici ekipmanların bulundurulması gerekir.

SİNDAXEL seyreltilerek infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

SİNDAXEL ile tedaviden önce hastalara kortikosteroidler, antihistaminikler ve H_2 antagonistleriyle ön tedavi uygulanmalıdır (*bkz; bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

SİNDAXEL bir platinum komponenti ile kombine olarak verildiği zaman platinum komponentinden önce verilmelidir.

Anafilaksi ve Aşırı duyarlılık Reaksiyonları

Anafilaksi ve ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, SİNDAXEL alan hastalarda yaygın olarak oluşmuştur. Bu reaksiyonlar muhtemelen histamine bağlıdır. Ön tedaviye rağmen hastalarda nadiren ölümcül reaksiyonlar görülmüştür. Tüm hastalara kortikosteroidler, antihistaminikler ve H_2 antagonistleriyle ön tedavi uygulanmalıdır.

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu görülürse SİNDAXEL infüzyonu derhal kesilmeli ve hastaya bir daha SİNDAXEL uygulanmamalıdır. Yüz ve boyunda kızarıklık, deri reaksiyonları, taşikardi, dispne ve hipotansiyon gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları SİNDAXEL tedavisinin kesilmesini genellikle gerektirmeyebilir, ancak dikkatli olunması gerekir.

Hematolojik Toksikite

Kemik iliği supresyonu (özellikle nötropeni) doza ve uygulanan programa bağlıdır ve doz sınırlayan toksisitedir. SİNDAXEL ile tedavi sırasında sık sık kan sayımı yapılmalıdır. Başlangıç nötrofil sayısı 1500 hücre/mm^3 'den az (Kaposi sarkomu olan hastalarda 1000 hücre/mm^3 'den az olduğunda) olan hastalara SİNDAXEL uygulanmamalıdır.

SİNDAXEL ile yapılan bir kür tedavi sırasında ciddi nötropeni (500 hücre/mm^3 'den az) gelişmesi halinde sonraki kürlerin dozunun % 20 azaltılması önerilir.

Ağır Kalp İletim Anormallikleri

Tedavi sırasında ender olarak ağır iletim anormallikleri kaydedilmiştir. SİNDAXEL uygulanması sırasında ciddi iletim anormallikleri gelişirse uygun tedavi uygulanmalı ve daha sonra SİNDAXEL uygulandığında devamlı olarak elektrokardiyografik gözlem yapılmalıdır.

Kardiyovasküler Toksikite

SİNDAXEL uygulanması sırasında hipotansiyon, hipertansiyon ve bradikardi gözlenmiştir; hastalar genellikle asemptomatiktir ve çoğunlukla tedavi gerekmez. Ciddi vakalarda, doktorun kararı doğrultusunda SİNDAXEL infüzyonlarının kesilmesi ya da ara verilmesi gerekebilir. Özellikle SİNDAXEL infüzyonunun ilk saatlerinde hayati bulguların sık sık gözlenmesi önerilir. Ciddi iletim anormallikleri olan hastalar dışında, devamlı elektrokardiyografik monitorizasyon gerekmez.

SİNDAXEL, metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde trastuzumab veya doksorubisin ile kombine kullanıldığında kardiyak fonksiyonların izlenmesi tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

SİNDAXEL'in söz konusu kombinasyonları ile tedavi düşünüldüğünde hastalar kardiyak geçmiş, fiziksel muayene, EKG, ekokardiyogram ve/veya MUGA incelemelerini kapsayan temel kardiyak değerlendirmeye tabi tutulmalıdırlar. Kardiyak fonksiyon, tedavi süresince her 3 ayda bir devamlı olarak izlenmelidir. İzleme kardiyak bozukluk gelişen hastaların tespit edilmesine yardımcı olabilir. Tedaviyi gerçekleştiren doktor tarafından ventriküler fonksiyon değerlendirmesinin sıklığına karar verilirken, uygulanan antrasiklinin kümülatif dozu(mg/m^2) dikkatle değerlendirilmelidir. Testlerde kardiyak fonksiyonda bozulma görülürse, bu asemptomatik olsa dahi, geri dönüşümsüz kardiyak hasar oluşması potansiyeline karşı tedaviye devam edilmesi halinde sağlanacak klinik yararlar tedaviyi gerçekleştiren doktor tarafından dikkatlice değerlendirilmelidir. Eğer tedaviye devam edilmesine karar verilirse kardiyak fonksiyon daha sık izlenmelidir (örn. her 1-2 siklus).

Sinir Sistemi

Her ne kadar periferik nöropati insidansı yüksek olsa da, ciddi semptomlar nadiren ortaya çıkar. Ciddi vakalarda, daha sonraki tüm SİNDAXEL kürlerinde dozun % 20 azaltılması önerilir. SİNDAXEL dehidrate etanol içerir ve bütün hastalarda etanolün merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine olası etkileri ve diğer etkileri dikkate alınmalıdır. Çocuklar etanolün etkilerine yetişkinlerden daha duyarlı olabilir (Uyarı ve önlemler için Pediyatrik Kullanım bölümüne bakınız).

Enjeksiyon Yeri Reaksiyonu

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 paklitaksel uygulanmasını takiben daha önce ekstravazasyon olan bir yerde deri reaksiyonlarının reküre etmesi, yani "tekrarı" nadiren rapor edilmiştir. Flebit, selülit, indurasyon, deride ekfoliyasyon, nekroz ve fibroz gibi daha ciddi olaylar paklitaksel güvenlilik çalışmasında ender olarak bildirilmiştir. Bazı vakalarda enjeksiyon yeri reaksiyonları ya uzun süreli bir infüzyon sırasında ortaya çıkmış ya da bir hafta ila on gün geç görülmüştür.

Halen ekstravazasyon reaksiyonları için bilinen spesifik bir tedavi yoktur. Ekstravazasyon olasılığı bulunduğundan, ilaç uygulanması sırasında infüzyon yerinin yakından gözlenerek infiltrasyon olasılıklarının kontrol edilmesi önerilir.

Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda toksisite riski (özellikle III - IV. Derece miyelosupresyon) artabilir. 3 ve 24 saatlik infüzyonlar için tavsiye edilen doz ayarlaması "*Pozoloji ve uygulama şekli*" bölümündeki tabloda verilmiştir.

Hastalar miyelosupresyon ön bulguları bakımından yakından izlenmelidir.

Pediyatrik Kullanım

~~SİNDAXEL'in pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. SİNDAXEL'in 3 saatlik intravenöz infüzyonla $350 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'den $420 \text{ mg}/\text{m}^2$ 'ye kadar giden dozlarda uygulandığı bir klinik çalışmada MSS toksisitesi raporları (nadiren ölümlerle~~

bağlantılı) alınmıştır. Çok büyük olasılıkla toksisite kısa bir infüzyon süresinde verilen SİNDAXEL – taşıyıcısındaki – etanol – komponentinin – yüksek – dozu – ile – ilişkilidir. Antihistaminlerin eşzamanlı kullanımı bu etkiyi yoğunlaştırabilir. Paklitakselin kendisinin direkt bir etkisinin olabileceği de göz ardı edilememekle birlikte, bu çalışmada kullanılan yüksek dozlar (önerilen yetişkin dozunun iki katından daha fazla) SİNDAXEL'in bu popülasyondaki güvenliliği değerlendirilirken dikkate alınmalıdır.

Geriyatrik Kullanım

İleri derecede yumurtalık kanseri, meme kanseri veya NSCLC tedavisinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren sekiz klinik çalışmada paklitaksel alan 2228 hasta ve adjuvan meme kanseri çalışmasında paklitaksel alacak şekilde randomize edilen 1570 hasta arasında 649 hasta (%17) 65 yaş veya üzerinde, bunlardan 49'u da (%1) 75 yaş veya üzerindedir. Çalışmaların çoğunda, ciddi miyelosupresyon yaşlı hastalarda daha sık görülürken, bazı çalışmalarda ciddi nöropati yaşlı hastalarda daha yaygın olmuştur. NSCLC ile ilgili iki klinik çalışmada, paklitaksel ile tedavi edilen yaşlı hastalarda kardiyovasküler olayların görülme sıklığı daha yüksek olmuştur. Etkinlikle ilgili tahminler, yaşlı ve genç hastalarda aynı gibi görünür, ancak çalışmaya katılan yaşlı hastaların sayısının düşük olması nedeniyle karşılaştırmalı etkinlik kesin olarak belirlenememiştir. Yumurtalık kanserinin tedavisiyle ilgili bir çalışmada, yaşlı hastalar, genç hastalara oranla daha düşük bir ortalama hayatta kalma oranı sergilemiş, ancak diğer etkinlik parametrelerinin hiçbiri genç grubun lehinde olmamıştır.

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Başka ilaçların SİNDAXEL üzerindeki etkisi:

Sisplatin

Klinik kombinasyon çalışmalarında paklitakselin sisplatinden ÖNCE uygulanması ile karşılaştırıldığında, paklitaksel sisplatinden SONRA verildiği zaman, daha belirgin miyelosupresyon ve paklitaksel klerensinde yaklaşık % 33 azalma görülür.

Sitokrom P450 2C8 ve 3A4 Substratları, İndükleyicileri ve İnhibitörleri

Paklitaksel metabolizması sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 tarafından katalize edilir. Paklitaksel bilinen sitokrom P450 izoenzimleri CYP2C8 ve CYP3A4 substratları, inhibitörleri (eritromisin, fluoksetin, gemfibrozil) ya da indükleyicileri (rifampisin, karbamazepin, fenitoin, efavirenz, nevirapin) ile eşzamanlı uygulandığı zaman dikkatli olunmalıdır. *In vitro* olarak, paklitakselin 6 α -hidroksipaklitakसेle metabolize olması bazı ajanlarca (ketokonazol, verapamil, diazepam, kinidin, deksametazon, siklosporin, teniposid, etoposid, ve vinkristin) inhibe edilmiş, ama kullanılan konsantrasyonlar normal terapötik dozları takiben *in vivo* olarak bulunanları geçmiştir. Testosteron, 17 α -etinil estradiol, retinoik asit, montelukast ve CYP2C8'in spesifik bir inhibitörü olan quercetin de *in vitro* 6 α -hiroksipaklitaksel oluşumunu inhibe etmiştir. Paklitakselin farmakokinetiği CYP2C8 ve/veya

CYP3A4 substratları, indükleyiciler ya da inhibitörleri olan komponentlerle etkileşmeler sonucu *in vivo* olarak da değiştirilebilir.

Simetidin

Paklitakselin klerensi ön tedavi olarak uygulanan simetidinden etkilenmez.

SİNDAXEL'in başka ilaçlar üzerindeki etkisi:

Doksorubisin

Paklitaksel doksorubisinden ÖNCE ve önerilenden daha uzun infüzyon süreleri kullanılarak uygulandığı zaman, kombine paklitaksel ve doksorubisin kullanımı ile daha derin nötropenik ve stomatit episodları ile karakterize sıra etkileri gözlenmiştir (paklitaksel 24 saatte, doksorubisin 48 saatte uygulanmıştır). Doksorubisinin (ve aktif metaboliti doksorubisinolün) plazma seviyeleri paklitaksel ve doksorubisinin kombine uygulanması ile artabilir. Ancak, bolus doksorubisin ve 3-saatlik paklitaksel infüzyonu uygulanarak yapılan bir çalışmanın verilerinde toksisite paterni üzerinde sıranın bir etkisine rastlanmamıştır.

Paklitaksel'in metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde önerilen dozlaması, paklitaksel ve doksorubisin yakın aralıkla uygulandıklarında doksorubisinin ve aktif metabolitlerinin eliminasyonu azalabileceğinden, doksorubisinden 24 saat sonradır.

Epirubisin

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: D.

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

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

SİNDAXEL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi:

SİNDAXEL gebe bir kadına verildiğinde fetusa zarar verebilir. SİNDAXEL'in embriyo ve fetus üzerinde toksik olduğu tavşanlarda ve fertilitiyi azalttığı da sıçanlarda gösterilmiştir. Gebe kadınlarda yapılmış çalışma yoktur. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, SİNDAXEL ile tedavi sırasında gebe kalmaktan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Eğer SİNDAXEL gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı alırken gebe kalırsa hasta muhtemel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi:

Paklitakselin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. SİNDAXEL ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité:

SİNDAXEL'in fertilitiyi azalttığı sıçanlarda gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SİNDAXEL etanol içerdiği için MSS üzerine olası etkisi ve diğer etkileri göz önünde tutulmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının riskini azaltmak için verilen ön tedavilerin MSS üzerinde yapabileceği muhtemel etkiler dikkate alınmalıdır.

Hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkilerin sıklığı ve şiddeti SİNDAXEL tedavisi alan, over, meme, küçük hücreli olmayan akciğer veya Kaposi sarkomu hastalarında genellikle benzer olmuştur. Ancak AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan hastalarda daha sık ve şiddetli hematolojik toksisite, enfeksiyonlar (fırsatçı enfeksiyonlar* dahil) ve ateşli nötropeni görülebilir. Bu hastalar daha düşük doza ve destekleyici tedaviye gereksinim duyabilir.

*Cytomegalo virüs, Herpes simplex, *Pneumocystis carinii*, *M. avium intracellulare*, özofageal kandidiyazis, kriptosporidiyozis, kriptokokal menenjit ve lökoensefalopati

Klinik Deneyimde ve Pazarlama Sonrası Deneyimde Bildirilen İstenmeyen Yan Etkiler
Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $\leq 1/1,000$); çok seyrek ($\leq 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyon (özellikle üriner sistem ve üst solunum yolu enfeksiyonları)

Yaygın olmayan: Septik şok

Seyrek: Sepsis, peritonit, pnömoni

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Seyrek: Febril nötropeni

Çok seyrek: Akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom,

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kızarıklık ve döküntü gibi minör hipersensitivite reaksiyonları

Yaygın olmayan: Tedavi gerektiren belirgin aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. hipotansiyon, anjiyönötik ödem, solunum sıkıntısı, genel ürtiker, titremeler, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, taşikardi, karın ağrısı, ekstremitelerde ağrı, diyaferez ve hipertansiyon)

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Anoreksi

Bilinmiyor: Tümör lizis sendromu

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nörotoksisite (periferel nöropati),

Seyrek: Motor nöropati (minör distal zayıflık ile sonuçlanan)

Çok seyrek: Grand mal nöbet, otonomik nöropati (paralitik ileus ve ortostatik hipotansiyon ile sonuçlanan), ensefalopati, konvülziyon, sersemlik, ataksi, baş ağrısı,

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Özellikle önerilenden daha yüksek doz alan hastalarda optik sinir ve/veya görme bozukluğu (gözde kıvılcım çakması)

Bilinmiyor: Maküler ödem, fotopsi, görsel yüzen cisimcikler

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Duyma kaybı, ototoksisite, vertigo, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Bradikardi

Yaygın olmayan: Miyokardiyal enfarktüs, AV blok ve senkop kardiyomiyopati, asemptomatik ventriküler taşikardi, bigemine taşikardi

Seyrek: Kalp yetmezliği

Çok seyrek: Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Tromboz, hipertansiyon, trombofilebit

Çok seyrek: Şok

Bilinmiyor: Filebit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Solunum yetmezliği, pulmoner embolizm, pulmoner fibröz, intersitisyel pnömoni, dispne, akciğer zarında efüzyon,

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma, mukozal inflamasyon

Seyrek: Barsak tıkanması, barsak perforasyonu, iskemik kolit, pankreatit,

Çok seyrek: Mezenterik tromboz, psödomembranöz kolit, nötropenik kolit, assit, özafajit, kabızlık

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatik nekroz, hepatik ensefalopati (her ikisi de fatal sonuçlu olarak bildirilen olgular dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi

Yaygın: Geçici ve hafif cilt ve tırnak değişiklikleri

Seyrek: Kaşıntı, döküntü, eritem

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroliz, multiform eritem, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, onkoliz (tedavi altındaki hastalar el ve ayaklarını güneşten korumalıdır)

Bilinmiyor: Skleroderma

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji, miyalji

Bilinmiyor: Sistemik lupus eritematozus

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (lokalize ödem, ağrı, eritem, endürasyon dahil, bazen damar dışına sızıntı sellülit, cilt fibrozu ve cilt nekrozu ile sonuçlanabilir

Seyrek: Dehidrasyon, pireksi, ödem, asteni, malazi

Araştırmalar

Yaygın: AST (SGOT) seviyesinde ciddi artış, alkalın fosfataz seviyesinde ciddi artış

Yaygın olmayan: Bilirubin seviyesinde ciddi artış

Seyrek: Kan kreatinin seviyesinde yükselme

Tek-Ajan Çalışmalarındaki Yan Etki Deneyimlerinin Ortak Analizi

Başka türlü belirtilmediği sürece, aşağıdaki tartışma klinik çalışmalarda tek-ajan SİNDAXEL ile (135 veya 175 mg/m² dozlarından biriyle ve 3 veya 24 saatlik uygulamayla) tedavi edilen solid tümörleri olan 812 hastanın genel güvenilirlik veritabanını yansıtmaktadır.

Hematolojik toksisite: SİNDAXEL'in doz kısıtlayıcı en önemli toksisitesi kemik iliği süpresyonudur. En önemli hematolojik toksisite olan nütropeni doza ve plana bağlı olmuş ve genellikle hızla reversibl olmuştur. Ciddi nütropeni (<500 hücre/mm³) 24-saatlik infüzyonla 3-saatlik ile olduğundan daha sık görülmüştür; infüzyon süresinin mielosupresyon üzerindeki etkisi dozdan daha fazla olmuştur. Nütropenide kümülatif ilaç alımı ile artış olmamıştır ve daha önce radyasyon tedavisi görmüş hastalarda daha sık veya daha şiddetli olarak ortaya çıkmamıştır.

Enfeksiyon episodları çok yaygın olarak gözlenmiş ve bütün hastaların %1'inde fatal olmuştur ve bunlara sepsis, pnömoni ve peritonit dahildir. İdrar yolu enfeksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonları en sık rapor edilen enfeksiyöz komplikasyonlar olmuştur. İleri HIV hastalığı ve kötü prognozlu AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olan immun sistemi baskı altında bulunan hasta popülasyonunda, hastaların %61'inde en az bir fırsatçı enfeksiyon rapor edilmiştir. Ciddi nütropeni gelişen hastalarda G-CSF dahil destek tedavisi kullanımı önerilir.

Hastaların yüzde yirmisinin trombosit sayımları tedavideyken en az bir defa 100,000 hücre/mm³'ün altına düşmüştür; %7'sinin trombosit sayımı en kötü <50,000 hücre/mm³ düzeyinde olmuştur. Kanama episodları bütün kürlerin %4'ünde ve bütün hastaların %14'ünde rapor edilmiştir, ama hemorajik episodların çoğunluğu lokalize olmuş ve bu olayların sıklığı SİNDAXEL dozu ve planı ile bağlantısız bulunmuştur.

Nörolojik: Tek ajan paklitaksel alan hastalarda nörolojik belirtilerin sıklığı ve şiddeti genellikle doza bağlı olmuştur. Periferal nöropati sıklığı kümülatif dozla artmıştır. Parestezi genellikle hiperestezi şeklinde ortaya çıkar. Periferal nöropati bütün hastaların %1'inde paklitakselin kesilme sebebi olmuştur. Paklitaksel tedavisinin kesilmesi ile birlikte bir kaç ay içinde sensor semptomlar iyileşmiş ve kaybolmuştur. Daha önceki tedaviler sonucu oluşmuş nöropatiler paklitaksel tedavisi için bir kontrendikasyon değildir.

Literatürdeki seyrek anormal görme raporları hastalarda inatçı optik sinir zararları olabileceğini hatırlatmaktadır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR): Bütün hastalara paklitakselden önce ön tedavi uygulanmıştır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddeti ve sıklığı paklitaksel dozu ve planından etkilenmemiştir. Bu ciddi reaksiyonlar sırasında en sık gözlenen semptomlar dispne, kızarma, göğüs ağrısı ve taşikardi olmuştur. Ayrıca karın ağrısı, ekstremitelerde ağrı, terleme ve hipertansiyon da bildirilmiştir. Özellikle kızarma ve döküntü gibi minor aşırı duyarlılık reaksiyonları terapötik müdahale veya paklitaksel tedavisinin bırakılmasını gerektirmemiştir.

Enjeksiyon Yeri Reaksiyonu: Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle hafif olmuş ve lokalize ödem, ağrı, eritem, yumuşaklık, sertlik şeklinde kendini göstermiştir. Bazen ekstremitelerde, selülit ile sonuçlanabilir. Bazen ekstremitelere bağlı olarak ciltte kabuklaşma ve soyulma bildirilmiştir. Ayrıca ciltte renk değişikliği de görülebilir. Bu reaksiyonlar 24-saatlik infüzyonla 3-saatlik infüzyonla olduğundan daha sık görülmüştür. Bazı vakalarda, enjeksiyon yeri reaksiyonunun ortaya çıkması ya uzun süreli bir infüzyon sırasında ortaya çıkmış ya da bir hafta ila 10 günlük bir gecikme görülmüştür.

Kardiyovasküler: Bütün hastaların %12'sinde ve uygulanan bütün kürlerin %3'ünde infüzyonun ilk 3 saat içinde hipotansiyon görülmüştür. Bütün hastaların %3'ünde ve bütün kürlerin %1'inde infüzyonun ilk 3 saati içinde bradikardi gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda sinus bradikardi, sinus taşikardi ve prematüre vuruşlar gibi repolarizasyon anormallikleri şeklindeki elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri gözlenmiştir. Paklitaksel tedavisi süresince hastaların <%1'inde ciddi kardiyak iletim anormallikleri bildirilmiştir. Eğer hastalar belirgin iletim anormalliği geliştirirse, uygun tedavi uygulanmalı ve SİNDAXEL tedavisi süresince sürekli elektrokardiyografik izleme yapılmalıdır.

Gastrointestinal (GI) Toksikite: Bütün hastalarda çok yaygın olarak bulantı/kusma, diyare ve mukozit kaydedilmiştir. Mukozit plana bağlı olmuş ve 24-saatlik infüzyonla 3-saatlik infüzyonla olduğundan daha sık görülmüştür.

Paklitaksel ile tek başına ve diğer kemoterapötik ajanlarla kombine olarak tedavi edilen hastalarda G-CSF'nin birlikte uygulanmasına rağmen nadiren nötropenik enterokolit (tiflit) gözlenmiştir.

Aşağıda tek ajan paklitaksel uygulaması ile (klinik çalışmalarda tedavi edilen 812 hasta) veya paklitaksel ile pazarlama sonrası deneyimde bildirilen yan etkiler verilmiştir.

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $\leq 1/1,000$); çok seyrek ($\leq 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Enfeksiyon

Yaygın olmayan: Septik şok

Seyrek: Pnömoni, sepsis

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Seyrek: Febril nötropeni

Çok seyrek: Akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Minör aşırı duyarlılık reaksiyonları (daha çok kızarma ve döküntü)

Yaygın olmayan: Tedavi gerektiren belirgin aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn; hipotansiyon, anjiyonörotik ödem, solunum sıkıntısı, genel ürtiker, ödem, bel ağrısı, titreme)

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar (fatal sonuçlar)

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nörotoksisite (genelde periferel nöropati)

Seyrek: Motor nöropati (minor distal zayıflık ile sonuçlanan)

Çok seyrek: Otonomik nöropati (paralitik ileus ve ortostatik hipotansiyon ile sonuçlanan), Grand mal nöbetler, konvülsiyonlar, ensefalopati, sersemlik, baş ağrısı, ataksi

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Geri dönüşlü optik sinir ve/veya görsel bozukluklar (skotomda kıvılcım çakması), özellikle önerilen dozdan daha yüksek dozlar alan hastalarda fotopsi ve görsel yüzen cisimcikler

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Duyma kaybı, kulak çınlaması, vertigo, ototoksisite

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın: Anormal EKG

Yaygın: Bradikardi

Yaygın olmayan: Kardiyomiyopati, asemptomatik ventriküler taşikardi, bigemineli taşikardi, AV blok ve senkop, miyokard enfarktüsü

Çok seyrek: Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, tromboz, trombofilebit

Çok seyrek: Şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne, akciğer zarında efüzyon, solunum yetmezliği, intersitisyel pnömoni, akciğer fibrosisi, pulmoner embolizm

Çok seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma, diyare, mukoza enflamasyonu

Seyrek: Barsak tıkanması, barsak perforasyonu, iskemik kolit, pankreatit

Çok seyrek: Mezenterik tromboz, psödomembranöz kolit, özafajit, kabızlık, asit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer nekrozu (fatal sonuçlanabilen), karaciğer ensefalopatisi (fatal sonuçlanabilen)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi

Yaygın: Geçici ve hafif tırnak ve cilt değişiklikleri

Seyrek: Kaşıntı, döküntü, eritem, flebit, selülit, ciltte dökülme, nekroz ve fibroz, radyasyon recall

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, epidermal nekroliz, multiform eritem, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, onikoliz (tedavi alan hastalar el ve ayaklarına güneş koruyucu sürmelidirler)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (lokalize ödem, ağrı, eritem, dokuda sertleşme, nadiren ekstremitasyon selülit ile sonuçlanabilir)

Seyrek: Asteni, kırıklık, pireksi, dehidrasyon, ödem

Araştırmalar

Yaygın: AST (SGOT) değerlerinde ciddi yükselme, alkalın fosfataz değerlerinde ciddi yükselme

Yaygın olmayan: Bilirubin seviyelerinde ciddi yükselme

Seyrek: Kan kreatinin seviyelerinde yükselme

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.

SİNDAXEL ile birlikte sisplatin: Over kanseri tedavisinde birinci basamak kemoterapi olarak 3 saatlik infüzyon şeklinde paklitakseli 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 paklitakseli 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.

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

SİNDAXEL ile birlikte trastuzumab: Metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisinde tek ajan paklitaksele kıyasla paklitakselin 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.

SİNDAXEL 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.

SİNDAXEL ile birlikte radyoterapi: Eşzamanlı radyoterapi alan hastalarda radyasyon pnömoniti bildirilmiştir.

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: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

SİNDAXEL doz aşımının bilinen bir antidotu yoktur. Başlıca komplikasyonlar kemik iliği süpresyonu, periferik nörotoksisite ve mukozit şeklindedir. Pediyatrik hastalardaki doz aşımaları akut etanol toksisitesi ile bağlantılı olabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar
ATC Kodu: L01CD01

Etki mekanizması:

SİNDAXEL'in aktif maddesi paklitaksel antineoplastik bir ajandır. Paklitaksel tübülün dimerlerinden mikrotübül toplanmasını artıran yeni bir antimikrotübül ajanıdır. Depolimerizasyonu önleyerek mikrotübülleri stabilize eder. Bu stabilizasyon sonucu, hayati

interfaz ve mitotik hücre fonksiyonları için gerekli olan mikrotübül ağının normal dinamik reorganizasyonu inhibe olur. Paklitaksel ayrıca hücre siklusu boyunca anormal mikrotübül demetlerinin oluşumunu ve mitoz esnasında mikrotübül multipl asterlerini indükler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Paklitakselin farmakokinetiği 300 mg/m² dozuna kadar geniş bir dozlama aralığında ve 3 ila 24 saatlik infüzyonlarda değerlendirilmiştir. Sonuçlar, paklitakselin farmakokinetiğinin artan dozlar ile birlikte C_{maks} ve EAA'daki orantılı olmayan artış ile birlikte nonlineer ve doygun olduğunu göstermiştir. Toplam vücut klerensi, paklitakselin plazma konsantrasyonu arttıkça azalma gösterir.

İntravenöz uygulamayı takiben, paklitaksel plazma konsantrasyonlarında bifazik sapma göstermektedir. Başlangıçtaki hızlı sapma periferel kompartmanlara dağılımı ve ilacın eliminasyonunu temsil etmektedir. Bir sonraki faz, periferel kompartmanlardan paklitakselin yavaş olarak geriye taşınması ile ilişkilidir. 135 ve 175 mg/m² dozlarında ve 3 ve 24 saatlik infüzyonlarda ortalama terminal yarılanma ömrü 13,1–52.7 saat aralığındadır ve total vücut klerensi 12.2 ile 23.8 l/saat/m²'dir. Ortalama kararlı durum dağılım hacmi 198 ila 688 l/m²'dir ki bu paklitakselin yaygın ekstravasküler dağılımının ve/veya dokulara bağlandığının göstergesidir.

Sistemik paklitaksel ölçümlerindeki değişkenlik, başarılı tedavi uygulamaları için ölçülen EAA₍₀₋₄₎ ile kıyaslandığında düşüktür; çoklu doz uygulamalarında paklitakselin birikimine dair bir kanıt yoktur.

Emilim:

İntravenöz uygulanır.

Dağılım:

İlacın ortalama % 89'u serum proteinlerine bağlanır ve simetidin, ranitidin, deksametazon ya da difenhidramin paklitakselin proteinlere bağlanmasını etkilemez.

Biyotransformasyon:

İnsan karaciğeri mikrosomları ve doku dilimleri ile yapılan *in vitro* çalışmalar paklitakselin başlıca sitokrom P450 izozimi CYP2C8 tarafından 6 α -hidroksipaklitakसेle metabolize edildiğini göstermiştir; ayrıca CYP3A4 iki minör metabolit olan 3'-*p*-hidroksipaklitaksel ve 6 α , 3'-*p*-dihidroksipaklitakसेle metabolize eder. *In vitro* olarak, paklitakselin 6 α -hidroksipaklitakसेle olan metabolizması bir takım ajanlarca inhibe edilmiştir (*bknz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Eliminasyon:

Paklitakselin 15-275 mg/m² dozlarda 1, 6 ve 24 saatlik infüzyonlar şeklinde intravenöz uygulanmasını takiben dozun % 1,3 ila % 12,6'sı değişmeden idrara geçer; bu durum yoğun bir böbrek dışı klerensin göstergesidir. 3-saatlik infüzyonla radyoaktif olarak işaretli 225 ya da 250 mg/m² paklitaksel dozu uygulanan beş hastada radyoaktivitenin %14'ü idrarda bulunmuş ve %71'i 120 saatte feçesle atılmıştır. Bulunan toplam radyoaktivite dozun %56'sı ila %101'i arasında değişmiştir. Feçeste bulunan uygulanan radyoaktivitenin ortalama %5'i paklitaksel olmuş, özellikle 6 α -hidroksipaklitaksel olmak üzere metabolitler dengeyi sağlamışlardır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

Tedavi gören hastanın sistemik paklitakसे verdiği cevaplar arasında çok fazla fark yoktur, çoklu tedavi kürlerinde paklitakselin biriktiğine dair herhangi bir bulgu yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliğinin paklitaksel atılımı üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği: Paklitaksel 3-saatlik infüzyonun atılımı ve toksisitesi, farklı derecelerde karaciğer yetmezliği olan 35 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Normal bilirubin düzeyli hastalara oranla, bilirubin seviyesi normal üst sınırın (NÜS) ≤ 2 katı olan hastalarda uygulanan 175 mg/m² plazma paklitaksel maruziyeti artmış, ancak, toksisite sıklığında veya seviyesinde herhangi bir belirgin artış görülmemiştir. Serum toplam bilirubin >2 kat NÜS olan 5 hastada istatistiksel açıdan belirgin olmayan düzeyde ciddi miyelosupresyon, daha da azaltılmış bir dozda (110 mg/m²) görülmüş, ancak plazma maruziyetinde herhangi bir artış gözlenmemiştir (Pozoloji ve uygulama şekli-karaciğer yetmezliği ve özel kullanım uyarıları ve önlemleri-karaciğer yetmezliği bölümlerine bakınız.)

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

SİNDAXEL'in karsinojenik potansiyeli incelenmemiştir. Paklitakselin *in vitro* (insan lenfositlerinde kromozom aberasyonları) ve *in vivo* (farelerde mikronükleus testi) olarak klastojen olduğu gösterilmiştir. Paklitaksel Ames testinde ya da CHO/HGPRT gen mutasyon tayininde mutajenik değildir. Paklitaksel alan sıçanlarda fertilitede azalma ve implantasyon sayısında ve canlı fetus sayısında azalma görülmüştür. Paklitakselin organojenez sırasında tavşanlarda embriyotoksik ve fetotoksik olduğu da gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Makrogolgliserol risinoleat (polioksil kastor yağı)

Sitrik asit (susuz),

Etanol

6.2. Geçimsizlikler

Seyreltilmemiş konsantrenin plastize edilmiş PVC ekipmanı veya infüzyon için solüsyon hazırlamak amacıyla kullanılan cihazlar ile temasından kaçınılmalıdır. Hastanın, PVC infüzyon torbaları veya setlerinden süzülen DEHP [di-(2-etilheksil)fitalat] maruziyetini en aza indirmek için seyreltilmiş SİNDAXEL çözeltileri şişelerde (cam, polipropilen) veya plastik torbalarda (polipropilen, poliolefin) saklanmalı ve polietilen-astarlı uygulama setleriyle uygulanmalıdır.

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

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Işıktan korumak için orijinal kutusunda saklayınız.

Açılmamış SİNDAXEL enjeksiyonluk flakonları orijinal ambalajda 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanırsa ambalajın üzerindeki tarihe kadar stabil kalır. Buzdolabında saklanan açılmamış flakonlarda oda sıcaklığına ulaşınca biraz çalkalamayla çözünen bir tortu oluşur. İlacın kalitesi etkilenmez. Eğer çözelti bulanıksa ya da tortu çözülmüyorsa o flakon atılır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

SİNDAXEL sitotoksik bir antikanser ilacıdır ve dikkatle kullanılmalıdır. Çözelti seyreltmeleri özel alanlarda sorumlu personel tarafından aseptik koşullarda yapılmalıdır. Eldiven kullanılmalıdır. Deri ve mukoz membranlarla temas etmemesi için gereken önlemler alınmalıdır. Eğer SİNDAXEL deriyle temas ederse derhal su ve sabunla yıkanmalıdır. Mukoz membranlarla temas ederse bol suyla yıkanmalıdır. Lokal maruziyeti takiben karıncalanma, yanma ve kızarıklık görülmüştür. İnhalasyonu takiben dispne, göğüs ağrısı, gözlerde yanma, boğazda yanma ve bulantı rapor edilmiştir. Ekstravazasyon ihtimaline karşı, ilaç uygulanması sırasındaki muhtemel infiltrasyon için infüzyon bölgesinin yakından izlenmesi önerilir.

SİNDAXEL mikropor membranı 0.22 mikron'dan büyük olmayan in-line filtre ile uygulanmalıdır. PVC kaplı tübün giriş ve çıkış ağzının kısa tutulduğu filtre sistemlerinde önemli DEHP sızıntısı olmamaktadır.

SİNDAXEL infüzyondan önce %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu, %5 dekstroz enjeksiyonu, %5 dekstroz ve %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu ya da %5 dekstrozlu Ringer çözeltisi ile final konsantrasyon 0,3-1,2 mg/mL olacak şekilde aseptik tekniklerle seyreltilmelidir.

Çözelti hazırlandıktan sonra formülün taşıyıcı maddesine bağlı olarak dumanlı bir görünüm alabilir. Mikropor membranı 0.22 mikron'dan küçük olan in-line bir filtre ile uygulanmalıdır. Bir in-line filtre içeren IV tüpünden geçen çözeltide önemli bir potens kaybı kaydedilmemiştir.

SİNDAXEL çözeltileri cam, polipropilen ve poliolefin kaplarda hazırlanmalı ve saklanmalıdır. Polietilen line'lı olanlar gibi PVC içermeyen uygulama setleri kullanılmalıdır.

Flakon açıldıktan sonra ve seyreltilmeden önce kutusunda 25°C'de maksimum 28 gün saklanabilir.

Seyreltilmiş çözelti, 25°C veya 5°C'de, %5 dekstroz çözeltisi (D5W) ve %5 dekstrozlu ringer çözeltisi ile seyreltildiğinde 7 güne kadar ve %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu (normal salin solüsyonu - NSS) ile seyreltildiğinde 14 güne kadar kimyasal ve fiziksel olarak stabildir. Mikrobiyal açıdan seyreltilen ürün hemen kullanılmalıdır ya da buzdolabında 2-8°C arasında 24 saati geçmemesi koşulu ile saklanmalıdır.

Paklitaksel infüzyonları sırasında, genellikle 24 saatlik bir infüzyon süresinin sonuna doğru, nadir çökeltme olguları bildirilmiştir. Çökeltme riskini azaltmak amacıyla, paklitaksel seyreltmenin ardından mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır ve aşırı ajitasyon,

vibrasyon veya çalkalamadan kaçınılmalıdır. İnfüzyon setleri kullanımdan önce iyice yıkanmalıdır. İnfüzyon sırasında, çözeltinin görünüşü düzenli olarak incelenmelidir ve çökme var ise infüzyon durdurulmalıdır.

Seyreltilmiş ürün tek kullanımlıktır.

Çoklu enjektör girişi ve ürün çekimini takiben flakonlar mikrobiyal, kimyasal ve fiziksel stabiliteyi 25⁰C’de 28 gün boyunca korur. Diğer kullanım süreleri ve şartları kullanıcının sorumluluğundadır.

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

Uygun kullanım ve antikanser ilaçların atılması ile ilgili prosedürler göz önünde bulundurulmalıdır.

Cilt maruziyeti riskini en aza indirmek için SİNDAXEL 30 mg/5 mL enjeksiyonluk çözelti içeren flakonu kullanırken her zaman sıvı ve hava geçirmez eldiven giyiniz. Buna klinik servislerde, eczanelerde, depolarda ve evde sağlık servislerinde yapılan ambalajın açılması ve inceleme, tesis içinde taşıma, dozun hazırlanması ve uygulanması gibi işlemler dahildir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Actavis İlaçları A.Ş.

Gültepe Mah., Polat İş Merkezi 34394 Levent/Şişli İstanbul

Tel: 0 212 316 67 00

Fax: 0 212 264 42 68

8. RUHSAT NUMARASI

131/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:14.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ