

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 6 mg paclitaxel.

Een injectieflacon van 5 ml bevat 30 mg paclitaxel.

Een injectieflacon van 16,7 ml bevat 100 mg paclitaxel.

Een injectieflacon van 25 ml bevat 150 mg paclitaxel.

Een injectieflacon van 50 ml bevat 300 mg paclitaxel.

Een injectieflacon van 100 ml bevat 600 mg paclitaxel.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Ethanol, watervrij, 393 mg/ml (49,7% (v/v))

Macrogolglycerolricinoleaat, 530 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, lichtgele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ovariumcarcinoom: in de eerstelijnschemotherapie van ovariumkanker is Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml geïndiceerd voor het behandelen van patiënten met gevorderd ovariumcarcinoom of met residuale tumor (> 1 cm) na aanvankelijke laparotomie, in combinatie met cisplatine.

In de tweedelijnschemotherapie van ovariumkanker is Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml geïndiceerd voor het behandelen van metastaserend carcinoom van het ovarium na het falen van standaard, platinabevattende therapie.

Borstcarcinoom: In de adjuvante setting is Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml geïndiceerd voor het behandelen van patiënten met knobbel-positief borstcarcinoom na behandeling met antracycline en cyclofosfamide (AC). Adjuvante behandeling met Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml dient te worden gezien als een alternatief voor verlengde AC-behandeling.

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml is geïndiceerd voor de aanvankelijke behandeling van lokaal gevorderde of metastaserende borstkanker, in combinatie met een antracycline bij patiënten voor wie behandeling met antracycline geschikt is of in combinatie met trastuzumab, bij patiënten met overexpressie van HER-2 (humane epidermale groeifactorreceptor 2) op een niveau van 3+ zoals bepaald door immunohistochemie en voor wie een antracycline niet geschikt is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Als monotherapie is Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml geïndiceerd voor het behandelen van metastaserend borstcarcinoom bij patiënten bij wie standaard antracyclinebevattende behandeling is mislukt, of die geen kandidaten zijn voor deze behandeling.

Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom: Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml in combinatie met cisplatine is geïndiceerd voor het behandelen van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij patiënten die geen kandidaat zijn voor een potentieel curatieve chirurgische ingreep en/of radiotherapie.

AIDS-gerelateerd kaposisarcroom: Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml is geïndiceerd voor het behandelen van patiënten met gevorderd AIDS-gerelateerd kaposisarcroom (KS) bij wie eerdere therapie met liposomaal antracycline heeft gefaald.

Beperkte gegevens over de werkzaamheid ondersteunen deze indicatie. Zie voor een samenvatting van de relevante onderzoeken rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Paclitaxel mag alleen worden toegediend onder de supervisie van een bevoegd oncoloog in afdelingen die gespecialiseerd zijn in de toediening van cytotoxische middelen (zie rubriek 6.6).

Alle patiënten moeten premedicatie ontvangen met corticosteroiden, antihistaminica en H₂-antagonisten voorafgaand aan Paclitaxel behandeling, bijv.

Geneesmiddel	Dosis	Toediening voorafgaand aan Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml
Dexamethason	20 mg oraal* of IV	Voor orale toediening: ongeveer 12 en 6 uur of voor IV-toediening: 30 tot 60 min
Difenhydramine**	50 mg IV	30 tot 60 min
Cimetidine of ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 tot 60 min

* 8 - 20 mg voor KS-patiënten

** of een equivalent antihistaminicum bijv. chloorfeniramine

Paclitaxel concentraat voor oplossing voor infusie moet verdund worden voor gebruik (zie rubriek 6.6) en mag enkel intraveneus toegediend worden.

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml dient te worden toegediend door een in-lijnfilter met een microporeus membraan $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (zie rubriek 6.6).

Eerstelijnschemotherapie van ovariumcarcinoom: Hoewel andere doseringsregimes in onderzoek zijn, wordt een combinatieregime aanbevolen van Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml en cisplatine. In overeenstemming met de duur van infusie worden twee doses Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml geadviseerd: Gedurende 3 uur intraveneus toegediend Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml 175 mg/m², gevolgd door cisplatine in een dosis van 75 mg/m² om de drie weken of Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml 135 mg/m², in een 24 uur durende infusie, gevolgd door cisplatine 75 mg/m², met een interval van 3 weken tussen kuren (zie rubriek 5.1).

Tweedelijnschemotherapie van ovariumcarcinoom: De aanbevolen dosis Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml is 175 mg/m², toegediend gedurende een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen kuren.

Adjuvante chemotherapie bij borstcarcinoom: De aanbevolen dosis Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml is 175 mg/m², toegediend gedurende een periode van 3 uur om de 3 weken in vier kuren, na AC-therapie.

Eerstelijnschemotherapie van borstcarcinoom: Bij gebruik in combinatie met doxorubicine (50 mg/m²) dient Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml 24 uur na doxorubicine te worden toegediend. De aanbevolen dosis Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml is 220 mg/m², intraveneus toegediend gedurende een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen kuren (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Bij gebruik in combinatie met trastuzumab is de aanbevolen dosis Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml 175 mg/m², intraveneus toegediend gedurende een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen kuren (zie rubriek 5.1). Infusie met Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml kan worden gestart op de dag na de eerste dosis trastuzumab of onmiddellijk na de volgende doses trastuzumab wanneer de voorgaande dosis trastuzumab goed werd getolereerd (voor gedetailleerde trastuzumab-dosering, zie de Samenvatting van de productkenmerken van Herceptin®).

Tweedelijnschemotherapie van borstcarcinoom: De aanbevolen dosis Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml is 175 mg/m², toegediend gedurende een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen kuren.

Behandeling van gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC): De aanbevolen dosis Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml is 175 mg/m², toegediend gedurende een periode van 3 uur, gevolgd door cisplatine 80 mg/m², met een interval van 3 weken tussen kuren.

Behandeling van AIDS-gerelateerd KS: De aanbevolen dosis Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml is 100 mg/m², toegediend als een 3 uur durende intraveneuze infusie om de twee weken.

Volgende doses Paclitaxel Fresenius Kabi dienen te worden toegediend in overeenstemming met de individuele tolerantie van de patiënt.

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml mag pas opnieuw worden toegediend als de neutrofielentelling $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,000/\text{mm}^3$ voor KS-patiënten) is en de bloedplaatjestelling $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75,000/\text{mm}^3$ voor KS-patiënten) is. Patiënten met ernstige neutropenie (neutrofielentelling $< 500/\text{mm}^3$ gedurende ≥ 7 dagen) of ernstige perifere

neuropathie dienen een dosisreductie van 20% te ontvangen voor volgende kuren (25% voor KS-patiënten) (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie:

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen (jonger dan 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Daarom wordt paclitaxel niet aanbevolen voor pediatrisch gebruik.

Patiënten met leverfunctiestoornis:

Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar om dosisveranderingen aan te bevelen voor patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis mogen niet behandeld worden met paclitaxel.

Wijze van toediening

Voor instructies over het verdunnen van het geneesmiddel voor gebruik, zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, in het bijzonder macrogolglycerolricinoleaat (gepolyoxyethyleerde ricinusolie) (zie rubriek 4.4).

Paclitaxel mag niet gebruikt worden bij patiënten die bij aanvang van de therapie een aantal neutrofielen $< 1,500/\text{mm}^3$ hebben ($< 1,000/\text{mm}^3$ voor KS patiënten).

Bij KS is Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml ook gecontra-indiceerd bij patiënten met gelijktijdige, ernstige, ongecontroleerde infecties.

Paclitaxel is gecontraïndiceerd tijdens lactatie (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml dient toegediend te worden onder de supervisie van een in het gebruik van kankerchemotherapeutica gespecialiseerde arts. Daar zich significante overgevoeligheidsreacties kunnen voordoen, dienen passende ondersteunende voorzieningen beschikbaar te zijn.

Omwille van de mogelijkheid van extravasatie, is het raadzaam om toezicht te houden op de infusieplaats voor mogelijke infiltratie tijdens de toediening van het geneesmiddel.

Patiënten moeten vooraf worden behandeld met corticosteroïden, antihistaminica en H₂-antagonisten (zie rubriek 4.2).

Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml dient te worden gegeven vóór cisplatine wanneer het in combinatie wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Significante overgevoeligheidsreacties gekenmerkt door dyspneu en hypotensie waarvoor behandeling nodig is, angio-oedeem en gegeneraliseerde urticaria hebben zich voorgedaan bij $< 1\%$ van patiënten die paclitaxel ontvingen na adequate premedicatie. Deze reacties zijn waarschijnlijk histamine-gemedieerd. In het geval van ernstige overgevoeligheidsreacties dient onmiddellijk gestopt te worden met infusie van Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml, dient

symptomatische behandeling te worden geïnitieerd en mag de patiënt niet opnieuw worden behandeld met het geneesmiddel.

Beenmergsuppressie (voornamelijk neutropenie) is de dosisbeperkende toxiciteit. Frequentie controle van bloedcelltellingen dient te worden uitgevoerd. Patiënten dienen pas opnieuw te worden behandeld nadat de neutrofielen terugkeren op $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,000/\text{mm}^3$ voor KS-patiënten) en de bloedplaatjes terugkeren tot $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($\geq 75,000/\text{mm}^3$ voor KS-patiënten). In het klinische KS-onderzoek ontving de meerderheid van patiënten granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF).

Ernstige cardiale conductie-afwijkingen zijn zelden gemeld bij paclitaxel als enkel middel. Wanneer patiënten significante conductieafwijkingen ontwikkelen tijdens toediening van Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml, dient een passende therapie te worden toegediend en dient continue cardiale monitoring te worden uitgevoerd tijdens volgende behandeling met Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml. Hypotensie, hypertensie en bradycardie zijn waargenomen tijdens toediening van paclitaxel; patiënten zijn gewoonlijk asymptomatisch en hebben over het algemeen geen behandeling nodig. Frequentie monitoring van vitale levensfuncties, met name tijdens het eerste uur van infusie met Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml, wordt geadviseerd. Ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen werden vaker waargenomen bij patiënten met NSCLC dan met borst- of ovariumcarcinoom. Een enkel geval van hartfalen in verband met paclitaxel werd gezien in het klinische AIDS-KS-onderzoek.

Wanneer Paclitaxel Fresenius Kabi wordt gebruikt in combinatie met doxorubicine of trastuzumab voor een eerste behandeling van metastaserende borstkanker, dient men aandacht te besteden aan het monitoren van de hartfunctie. Wanneer patiënten kandidaten zijn voor behandeling met Paclitaxel Fresenius Kabi in deze combinaties, dienen zij basislijn hartbeoordeling inclusief anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, echocardiogram en/of Multiple Gated Acquisition (MUGA) (hartscintigrafie) scan te ondergaan. De hartfunctie dient verder gemonitord te worden tijdens de behandeling (bijv. om de drie maanden). Monitoren kan helpen patiënten te identificeren die hartfunctiestoornis ontwikkelen en behandelende artsen dienen de cumulatieve dosis (mg/m^2) antracycline die wordt toegediend zorgvuldig te beoordelen bij het nemen van beslissingen met betrekking tot de frequentie van ventriculaire functiebeoordelingen. Wanneer het testen wijst op verslechtering van de hartfunctie, zelfs asymptomatisch, dienen behandelende artsen de klinische voordelen van verdere behandeling af te wegen tegen het risico op het ontstaan van hartbeschadiging, waaronder potentieel onomkeerbare schade. Wanneer verdere behandeling wordt toegediend, dient het monitoren van de hartfunctie frequenter te geschieden (bijv. om de 1-2 cycli). Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Herceptin[®] of doxorubicine voor meer bijzonderheden.

Hoewel **perifere neuropathie** frequent optreedt, is de ontwikkeling van ernstige symptomen zeldzaam. In ernstige gevallen wordt een dosisreductie van 20% (25% voor KS-patiënten) voor alle volgende kuren met Paclitaxel Fresenius Kabi aanbevolen. Bij NSCLC-patiënten en patiënten met ovariumkanker die in de eerstelijnssetting worden behandeld, resulteerde de toediening van paclitaxel als een drie uur durende infusie in combinatie met cisplatine in een hogere incidentie van ernstige neurotoxiciteit dan zowel paclitaxel als cyclofosfamide als enkel middel gevolgd door cisplatine.

Intra-arteriele toediening van paclitaxel dient zorgvuldig te worden vermeden, aangezien bij dierproeven naar lokale tolerantie ernstige weefselreacties werden waargenomen na intra-arteriele toediening.

Paclitaxel in combinatie met bestraling van de longen, ongeacht de chronologische volgorde, kan bijdragen aan het ontstaan van *interstitiële pneumonitis*.

Patiënten met leverfunctiestoornis kunnen een verhoogd risico lopen van toxiciteit, met name klasse 3-4 myelosuppressie. Er zijn geen aanwijzingen dat de toxiciteit van Paclitaxel Fresenius Kabi wordt verhoogd indien gegeven als een 3 uur durende infusie aan patiënten met een milde leverfunctiestoornis. Wanneer Paclitaxel Fresenius Kabi als een langere infusie wordt gegeven, kan verhoogde myelosuppressie worden gezien bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis. Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord voor de ontwikkeling van ernstige myelosuppressie (zie rubriek 4.2). Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar om dosisveranderingen aan te bevelen voor patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige cholestase op uitgangsniveau. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis mogen niet behandeld worden met paclitaxel.

Pseudomembraneuze colitis is zelden gerapporteerd inclusief gevallen bij patiënten die niet gelijktijdig met antibiotica zijn behandeld. Deze reactie dient overwogen te worden in de differentiële diagnose van gevallen van ernstige of persistente diarree die tijdens of kort na behandeling met paclitaxel optreedt.

Paclitaxel is in vele experimenten teratogeen, embryotoxisch en mutageen gebleken.

Daarom dienen seksueel actieve, vruchtbare vrouwelijke en mannelijke patiënten en/of hun partnersgedurende tijdens de behandeling met paclitaxel en tot 6 maanden erna contraceptiva gebruiken (zie rubriek 4.6). Hormonale anticonceptie is gecontraïndiceerd bij hormoonreceptor-positieve tumoren.

Bij KS-patiënten is **ernstige mucositis** zeldzaam. Wanneer zich ernstige reacties voordoen dient de paclitaxeldosis met 25% te worden verlaagd.

Dit geneesmiddel bevat 393 mg alcohol (ethanol) per ml, hetgeen overeenkomt met 39,3% (v/v). De hoeveelheid per 52,5 ml in dit middel is gelijk aan 515,8 ml bier of 206,3 ml wijn.

Schadelijk voor alcoholisten. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en risicogroepen zoals patiënten met leverziekte of epilepsie.

Aangezien dit middel normaal gezien traag word toegediend gedurende 3 uur, kunnen de effecten van alcohol beperkt zijn.

Een dosis van 52,5 ml van dit geneesmiddel, toegediend aan een volwassene met een gewicht van 70 kg, zou leiden tot een blootstelling aan 295 mg/kg ethanol, wat een stijging van de alcoholconcentratie in het bloed (BAC) van ongeveer 50 mg/100 ml kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat macrogolglycerolricinoleaat, dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten, kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen opwekken, met name bij jonge kinderen met lage of onvoldoende ontwikkelde metabole capaciteit.

Het aanbevolen regime van toediening van Paclitaxel Fresenius Kabi voor de eerstelijnschemotherapie van ovariumcarcinoom is om Paclitaxel Fresenius Kabi vóór cisplatine te geven. Wanneer Paclitaxel Fresenius Kabi vóór cisplatine wordt gegeven, is het veiligheidsprofiel van Paclitaxel Fresenius Kabi consistent met het voor gebruik als enkel middel gerapporteerde profiel. Wanneer paclitaxel na cisplatine werd gegeven, vertoonden patiënten een ernstiger myelosuppressie en een verlaging van de paclitaxelklaring met ongeveer 20%. Met Paclitaxel Fresenius Kabi en cisplatine behandelde patiënten kunnen een verhoogd risico hebben van nierfalen in vergelijking met alleen cisplatine bij gynaecologische kanker.

Daar de eliminatie van doxorubicine en de actieve metaboliëten ervan kan worden verminderd wanneer paclitaxel en doxorubicine korter op elkaar worden gegeven, dient Paclitaxel Fresenius Kabi voor eerste behandeling van metastaserende borstkanker 24 uur na doxorubicine te worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Het metabolisme van paclitaxel wordt (gedeeltelijk) gekatalyseerd door cytochroom P450 isoenzymen CYP2C8 en CYP3A4. In afwezigheid van een PK-onderzoek naar geneesmiddeleninteracties dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer paclitaxel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C8 of CYP3A4 remmen (bijv. ketoconazol en andere imidazool antifungusmiddelen, erythromycine, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir en nelfinavir) omdat toxiciteit van paclitaxel kan toenemen als gevolg van verhoogde blootstelling aan paclitaxel. Gelijktijdig toedienen van paclitaxel met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C8 of CYP3A4 induceren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, nevirapine) wordt niet geadviseerd omdat de werkzaamheid kan worden aangetast door lagere blootstelling aan paclitaxel.

De klaring van Paclitaxel wordt niet beïnvloed door premedicatie met cimetidine.

Onderzoeken bij patiënten met KS, die meerdere gelijktijdige geneesmiddelen gebruiken, geven aan dat de systemische klaring van paclitaxel significant lager was in aanwezigheid van nelfinavir en ritonavir, maar niet met indinavir. Er is onvoldoende informatie beschikbaar over interacties met andere proteaseremmers. Men dient derhalve voorzichtig te zijn met het toedienen van paclitaxel aan patiënten die proteaseremmers ontvangen als gelijktijdige therapie.

4.6 Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Er is geen toereikende informatie over het gebruik van paclitaxel bij zwangere vrouwen. Het wordt vermoed dat paclitaxel ernstige geboortedefecten kan veroorzaken als het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Paclitaxel bleek bij onderzoek met konijnen zowel embryotoxisch als foetotoxisch te zijn en bij onderzoek met ratten de fertiliteit te verlagen. Net als andere cytotoxische geneesmiddelen kan paclitaxel de foetus schade toebrengen als het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Daarom mag paclitaxel tijdens de zwangerschap

alleen worden gebruikt als het strikt noodzakelijk is. Paclitaxel mag ook niet worden toegediend aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptiva gebruiken, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met paclitaxel noodzakelijk maakt.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve anticonceptiva te gebruiken tijdens de behandeling met paclitaxel en tot 6 maanden na beëindiging ervan.

Mannelijke patiënten die met paclitaxel worden behandeld, moet worden geadviseerd om tijdens en tot zes maanden na de behandeling geen kind te verwekken.

Borstvoeding

Paclitaxel is gecontraïndiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend of paclitaxel in de moedermelk van de mens wordt uitgescheiden. Bij dierproeven is aangetoond dat paclitaxel in de moedermelk overgaat (zie rubriek 5.3). De borstvoeding dient te worden gestaakt voor de duur van de behandeling.

Vruchtbaarheid

Paclitaxel veroorzaakte onvruchtbaarheid in mannelijke ratten (zie rubriek 5.3). De relevantie voor de mens is onbekend. In verband met de mogelijkheid van irreversibele onvruchtbaarheid dienen mannelijke patiënten advies in te winnen over het invriezen van sperma voorafgaand aan de behandeling met paclitaxel.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Van paclitaxel is niet aangetoond dat het deze vaardigheden beïnvloedt. Er wordt echter op gewezen dat het geneesmiddel alcohol bevat (zie rubriek 4.4 en 6.1).

4.8 Bijwerkingen

Tenzij anders aangegeven, heeft de volgende discussie betrekking op de totale veiligheidsdatabase van 812 patiënten met solide tumoren die in klinische onderzoeken werden behandeld met paclitaxel als enkel middel. Daar de KS-populatie zeer specifiek is, wordt aan het einde van deze rubriek een speciaal hoofdstuk gepresenteerd op basis van een klinisch onderzoek met 107 patiënten.

De frequentie en ernst van bijwerkingen, tenzij anders vermeld, zijn over het algemeen gelijk bij patiënten die paclitaxel ontvangen voor het behandelen van ovariumcarcinoom, borstcarcinoom of NSCLC. Geen van de waargenomen toxiciteiten werden duidelijk beïnvloed door leeftijd.

Een significante overgevoeligheidsreactie met een mogelijke fatale afloop (gedefinieerd als hypotensie waarvoor therapie noodzakelijk is, angio-oedeem, respiratoire benauwdheid waarvoor bronchodilatatortherapie noodzakelijk is, of gegeneraliseerde urticaria) deed zich voor bij twee (< 1%) patiënten. Vierendertig procent van de patiënten (17% van alle kuren) ondervond milde overgevoeligheidsreacties. Voor deze milde reacties, voornamelijk rood aanlopen en uitslag, was geen therapeutische interventie noodzakelijk, noch belemmerden zij voortzetting van paclitaxeltherapie.

De meest frequente significante bijwerking was **beenmergsuppressie**. Ernstige neutropenie (< $0,5 \cdot 10^9$ cellen/l) kwam voor bij 28% van de patiënten, maar ging niet gepaard met febriele episodes. Slechts 1% van de patiënten ondervond gedurende ≥ 7 dagen ernstige neutropenie.

Trombocytopenie werd gerapporteerd bij 11% van de patiënten. Drie procent van de patiënten had ten minste één keer tijdens het onderzoek een bloedplaatjestellingdieptepunt $< 50 \cdot 10^9/l$. Anemie werd waargenomen bij 64% van de patiënten, maar was ernstig (Hb < 5 mmol/l) bij slechts 6% van de patiënten. De incidentie en ernst van anemie houdt verband met de hemoglobinesstatus op uitgangsniveau.

Neurotoxiciteit, voornamelijk **perifere neuropathie**, bleek frequenter en ernstiger te zijn met een infusie van 175 mg/m^2 in 3 uur (85% neurotoxiciteit, 15% ernstig) dan met een infusie van 135 mg/m^2 in 24 uur (25% perifere neuropathie, 3% ernstig) wanneer paclitaxel werd gecombineerd met cisplatine. Bij patiënten met NSCLC en bij patiënten met ovariumkanker die werden behandeld met paclitaxel gedurende 3 uur, gevolgd door cisplatine, is er een duidelijke verhoging van de incidentie van ernstige neurotoxiciteit. Perifere neuropathie kan na de eerste kuur optreden en kan verslechteren met toenemende blootstelling aan Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml. Perifere neuropathie was in een paar gevallen de oorzaak van het stoppen met paclitaxel. Verder is aangetoond dat perifere neuropathieën langer kunnen aanhouden dan 6 maanden na stopzetting van paclitaxel. Sensorische symptomen zijn gewoonlijk binnen een aantal maanden na het stoppen met paclitaxel verbeterd of verdwenen. Reeds bestaande neuropathieën die het gevolg zijn van eerdere therapieën zijn geen contra-indicatie voor therapie met Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml.

Artralgie of myalgie trof 60% van de patiënten en was ernstig bij 13% van de patiënten.

Injectieplekreacties tijdens intraveneuze toediening kunnen leiden tot lokaal oedeem, pijn, erytheem en induratie; soms kan extravasatie resulteren in cellulitis. Loslaten van huid en/of vervelling is gemeld, soms in verband met extravasatie. Huidverkleuring kan eveneens optreden. Herhaling van huidreacties op een locatie van eerdere extravasatie na toediening van paclitaxel op een andere locatie, d.w.z. “recall” is in zeldzame gevallen gerapporteerd. Een specifieke behandeling voor extravasatiereacties is op dit moment niet bekend.

In sommige gevallen, was het begin van de injectieplekreacties pas tijdens een uitgestelde infusie aanwezig of vertraagd met een week tot 10 dagen.

Alopecie werd waargenomen bij 87% van de patiënten en begon plotseling. Er wordt duidelijke haaruitval van $\geq 50\%$ verwacht bij de meeste patiënten die alopecie ervaren. Voor de meeste patiënten met alopecie wordt uitgesproken haarverlies met $\geq 50\%$ verwacht.

Diffuse intravasale stolling (DIS), vaak gepaard gaande met sepsis of multi-orgaanfalen, is gemeld.

In de onderstaande tabel worden bijwerkingen vermeld, ongeacht de ernst, in verband met de toediening van paclitaxel als enkel middel, toegediend als een drie uur durende infusie in de metastaserende setting (812 patiënten behandeld in klinische onderzoeken) en bijwerkingen uit postmarketingervaring. Die laatste kunnen worden toegeschreven aan paclitaxel, ongeacht het behandelingsregime.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is gedefinieerd met behulp van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen:	<p>Zeer vaak: infectie (voornamelijk urinewegen en bovenste luchtwegen), met gemelde gevallen van fatale afloop</p> <p>Soms: septische shock</p> <p>Zelden*: sepsis, peritonitis, pneumonie</p>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	<p>Zeer vaak: beenmergdepressie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, bloeding</p> <p>Zelden*: febriele neutropenie</p> <p>Zeer zelden*: acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom</p> <p>Niet bekend*: gedissemineerde intravasculaire coagulatie</p>
Immuunsysteemaandoeningen:	<p>Zeer vaak: milde overgevoeligheidsreacties (voornamelijk flushing en huiduitslag)</p> <p>Soms: significante overgevoeligheidsreacties die behandeling vereisen (bijv. hypotensie, angioneurotisch oedeem, ademnood, gegeneraliseerde urticaria, rillingen, rugpijn, pijn op de borst, tachycardie, buikpijn, pijn in de extremiteiten, diaforese en hypertensie)</p> <p>Zelden*: anafylactische reacties</p> <p>Zeer zelden*: anafylactische shock</p>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	<p>Zeer zelden*: anorexia</p> <p>Niet bekend*: Tumorlyssyndroom*</p>
Psychische stoornissen:	<p>Zeer zelden*: verwardheid</p>
Zenuwstelselaandoeningen:	<p>Zeer vaak: neurotoxiciteit (met name: perifere neuropathie)²</p> <p>Zelden*: motore neuropathie (met resulterende geringe distale zwakte)</p> <p>Zeer zelden*: grand mal epilepsie, autonome neuropathie (resulterend in paralytische ileus en orthostatische hypotensie), encefalopathie, convulsies, duizeligheid, ataxie, hoofdpijn</p>
Oogaandoeningen:	<p>Zeer zelden*: stoornissen van de oogzenuw en/of visus (scotoma scintillans), vooral bij patiënten die hogere doses kregen dan zijn aanbevolen</p> <p>Niet bekend*: macula oedeem*, fotopsie*, glasvochttroubling*</p>
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	<p>Zeer zelden*: gehoorverlies, ototoxiciteit, tinnitus, vertigo</p>
Hartaandoeningen:	<p>Vaak: bradycardie</p> <p>Soms: myocardinfarct, AV-blok en syncope, cardiomyopathie, asymptomatische</p>

	<p>ventrikeltachycardie, tachycardie met bigeminie Zeer zelden*: atriumfibrilleren, supraventriculaire Tachycardie Soms: hartfalen</p>
Bloedvataandoeningen:	<p>Zeer vaak: hypotensie Soms: trombose, hypertensie, tromboflebitis Zeer zelden*: shock Niet bekend*: flebitis*</p>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	<p>Zelden*: respiratoire insufficiëntie, longembolie, longfibrose, interstitiële pneumonie, dyspneu, pleurale effusie Zeer zelden*: hoest</p>
Maagdarmstelselaandoeningen:	<p>Zeer vaak: diarree, braken, misselijkheid, slijmvliesontsteking Zelden*: darmobstructie, darmperforatie, ischemische colitis, pancreatitis Zeer zelden*: mesenteriale trombose, pseudomembraneuze colitis, neutropene colitis, ascites, oesofagitis, obstipatie</p>
Lever- en galaandoeningen:	<p>Zeer zelden*: hepatische necrose, hepatische encefalopathie (beide met gemelde gevallen van fatale afloop)</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen:	<p>Zeer vaak: alopecia Vaak: voorbijgaande en lichte nagel- en huidveranderingen Zelden*: pruritus, rash, erytheem Zeer zelden*: Stevens-Johnson-syndroom, epidermale necrolyse, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholyse (patiënten onder behandeling dienen handen en voeten tegen zonlicht te beschermen) Niet bekend*: scleroderma*, palmair-plantair erythrodysesthesie-syndroom*</p>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:	<p>Zeer vaak: artralgie, myalgie Niet bekend*: systemische lupus erythematoses*</p>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	<p>Vaak: reacties op de injectieplaats (waaronder lokaal oedeem, pijn, erytheem, verharding, soms kan extravasatie cellulitis tot gevolg hebben, huidfibrose en huidnecrose) Zelden*: pyrexie, dehydratie, asthenie, oedeem, malaise</p>
Onderzoeken:	<p>Vaak: ernstige verhoging van ASAT (SGOT) en alkalische fosfatase Soms: ernstige verhoging van bilirubine Zelden*: toename van creatinine in het bloed</p>

*Zoals gerapporteerd in het postmarketingonderzoek naar paclitaxel.

² Kan langer dan 6 maanden na stopzetting van paclitaxel aanhouden

Borstkankerpatiënten die paclitaxel hebben ontvangen in de adjuvante setting na AC ondervonden meer neurosensorische toxiciteit, overgevoelighedsreacties, artralgie/myalgie, anemie, infectie, koorts, misselijkheid/braken en diarree dan patiënten die alleen AC hebben ontvangen. De frequentie van deze gebeurtenissen was echter consistent met het gebruik van paclitaxel als enkel middel, zoals hierboven gerapporteerd.

Combinatiebehandeling

De volgende discussie heeft betrekking op twee grote trials voor de eerstelijnschemotherapie van ovariumcarcinoom (paclitaxel + cisplatine: meer dan 1050 patiënten); twee fase-III trials in de eerstelijnsbehandeling van metastaserende borstkanker: één waarin de combinatie met doxorubicine (paclitaxel + doxorubicine: 267 patiënten) werd onderzocht, een ander waarin de combinatie met trastuzumab werd onderzocht (geplande subgroepanalyse van paclitaxel + trastuzumab: 188 patiënten) en twee fase-III trials voor het behandelen van gevorderde NSCLC (paclitaxel + cisplatine: meer dan 360 patiënten) (zie rubriek 5.1).

Bij toediening als een drie uur durende infusie voor de eerstelijnschemotherapie van ovariumkanker werden neurotoxiciteit, artralgie/myalgie en overgevoeligheid gerapporteerd als frequenter en ernstiger bij patiënten die werden behandeld met paclitaxel gevolgd door cisplatine dan bij patiënten die werden behandeld met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine. Myelosuppressie bleek minder frequent en minder ernstig te zijn met paclitaxel als een drie uur durende infusie gevolgd door cisplatine vergeleken met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine.

Voor de eerstelijnschemotherapie van metastaserende borstkanker werden neutropenie, anemie, perifere neuropathie, artralgie/myalgie, asthenie, koorts en diarree frequenter gemeld en waren ernstiger wanneer paclitaxel (220 mg/m²) werd toegediend als een 3 uur durende infusie 24 uur na doxorubicine (50 mg/m²) in vergelijking met standaard FAC-therapie (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclofosfamide 500 mg/m²). Misselijkheid en braken bleken minder frequent en minder ernstig te zijn met het paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicine (50 mg/m²) regime in vergelijking met het standaard FAC-regime. Het gebruik van corticosteroïden kan hebben bijgedragen aan de lagere frequentie en verminderde ernst van misselijkheid en braken in de paclitaxel/doxorubicine-arm.

Wanneer paclitaxel werd toegediend als een 3 uur durende infusie in combinatie met trastuzumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met metastaserende borstkanker, werden de volgende gebeurtenissen (ongeacht de relatie met paclitaxel of trastuzumab) vaker gemeld dan met paclitaxel als enkel middel: hartfalen (8% vs 1%), infectie (46% vs 27%), koude rillingen (42% vs 4%), koorts (47% vs 23%), hoesten (42% vs 22%), huiduitslag (39% vs 18%), artralgie (37% vs 21%), tachycardie (12% vs 4%), diarree (45% vs 30%), hypertensie (11% vs 3%), epistaxis (18% vs 4%), acne (11% vs 3%), herpes simplex (12% vs 3%), accidenteel letsel (13% vs 3%), slapeloosheid (25% vs 13%), rinitis (22% vs 5%), sinusitis (21% vs 7%) en injectieplekreactie (7% vs 1%).

Een aantal van deze frequentieverschillen kunnen het gevolg zijn van het verhoogde aantal en de langere duur van behandelingen met een combinatie van paclitaxel/trastuzumab vs paclitaxel als enkel middel. Ernstige gebeurtenissen werden gerapporteerd in soortgelijke percentages voor paclitaxel/trastuzumab en paclitaxel als enkel middel.

Wanneer doxorubicine werd toegediend in combinatie met paclitaxel bij metastaserende borstkanker werden **hartcontractieafwijkingen** ($\geq 20\%$ reductie van linker ventriculaire ejectiefractie) waargenomen bij 15% van de patiënten vs. 10% met standaard FAC-regime. **Congestief hartfalen** werd waargenomen bij $< 1\%$ in zowel de paclitaxel/doxorubicine-arm als de standaard FAC-arm. Toediening van trastuzumab in combinatie met paclitaxel bij patiënten die eerder werden behandeld met antracyclines resulteerde in een verhoogde frequentie en ernst van **hartfunctiestoornis** in vergelijking met patiënten die werden behandeld met paclitaxel als enkel middel (NYHA klasse I/II 10% vs. 0%; NYHA klasse III/IV 2% vs. 1%) en ging zelden gepaard met overlijden (zie de Samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab). Op deze zeldzame gevallen na, reageerden patiënten in alle gevallen op passende medische behandeling.

Stralingspneumonitis is gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdige radiotherapie ontvingen.

AIDS-gerelateerd kaposisarcroom

Behalve voor hematologische bijwerkingen en bijwerkingen van de lever (zie hieronder), zijn de frequentie en ernst van bijwerkingen over het algemeen gelijk bij KS-patiënten en patiënten die zijn behandeld met paclitaxelmonotherapie voor andere solide tumoren, op basis van een klinisch onderzoek waarin 107 patiënten waren opgenomen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: beenmergsuppressie was de belangrijkste dosisbeperkende toxiciteit. Neutropenie is de belangrijkste hematologische toxiciteit. Tijdens de eerste behandelingskuur trad bij 20% van de patiënten ernstige neutropenie op ($< 0,5 \cdot 10^9$ cellen/l). Tijdens de gehele behandelingsperiode werd bij 39% van de patiënten neutropenie waargenomen. Neutropenie was gedurende > 7 dagen bij 41% en gedurende 30 - 35 dagen bij 8% van de patiënten aanwezig. Het verdween binnen 35 dagen bij alle patiënten die werden gevolgd. De incidentie van klasse 4-neutropenie die ≥ 7 dagen duurde was 22%.

Neutropenische koorts in relatie tot paclitaxel werd gemeld bij 14% van de patiënten en bij 1,3% van de behandelingscycli. Er waren 3 septische episodes (2,8%) tijdens toediening van paclitaxel in relatie met het geneesmiddel die fataal bleken te zijn.

Trombocytopenie werd waargenomen bij 50% van de patiënten en was ernstig ($< 50 \cdot 10^9$ cellen/l) bij 9%. Slechts 14% ondervond een daling in hun bloedplaatjestelling $< 75 \cdot 10^9$ cellen/l, minstens één keer terwijl zij onder behandeling waren. Bloedingsepisodes in relatie met paclitaxel werden gemeld bij $< 3\%$ van de patiënten, maar de hemorragische episodes waren gelokaliseerd.

Anemie (Hb < 11 g/dl) werd waargenomen bij 61% van patiënten en was ernstig (Hb < 8 g/dl) bij 10%. Transfusies van rode bloedcellen was noodzakelijk bij 21% van de patiënten.

Lever- en galaandoeningen: Onder patiënten ($> 50\%$ op proteaseremmers) met normale basislijn leverfunctie, had 28%, 43% en 44% verhogingen in respectievelijk bilirubine, alkalische fosfatase en AST (SGOT). Voor elk van deze parameters waren de verhogingen ernstig in 1% van de gevallen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum voor overdosering met Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml. Bij overdosering dient de patiënt nauwlettend geobserveerd te worden. De behandeling dient gericht te zijn op de primaire te verwachten toxiciteiten, die bestaan uit beenmergdepressie, perifere neurotoxiciteit en mucositis.

Pediatrische populatie

Overdosering bij pediatrische patiënten kan in verband gebracht worden met acute ethanolvergiftiging.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica (plantaardige alkaloiden en andere natuurlijke producten, taxanen). ATC-code: L01C D01.

Paclitaxel is een antimicrotubulaire stof die de aanmaak van microtubuli uit tubulinedimeren bevordert en microtubuli stabiliseert door depolymerisatie te voorkomen. Deze stabiliteit resulteert in het remmen van de normale dynamische reorganisatie van het microtubulinetwerk dat essentieel is voor vitale interfase en cellulaire mitosefuncties. Daarnaast induceert paclitaxel abnormale matrices of bundels microtubuli tijdens de gehele celcyclus en meerdere stervormige structuren van microtubuli tijdens mitose.

Ovariumcarcinoom

In de eerstelijnschemotherapie van ovariumcarcinoom werd de veiligheid en werkzaamheid van paclitaxel geëvalueerd in twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde (vs. cyclofosfamide 750 mg/m²/cisplatine 75 mg/m²) trials. In de Intergroup-trial (BMS CA139-209) ontvingen meer dan 650 patiënten met primaire ovariumkanker stadium II_{b-c}, III of IV maximaal 9 behandelingskuren met paclitaxel (175 mg/m² gedurende 3 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m²) of controle. De tweede grote trial (GOG-111/BMS CA139-022) evalueerde een maximum van 6 kuren van hetzij paclitaxel (135 mg/m² gedurende 24 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m²) of controle bij meer dan 400 patiënten met primaire ovariumkanker stadium III/IV, met een residuale tumor > 1 cm na het uitvoeren van stageringslaparotomie of met afgelegen metastasen. Hoewel de twee verschillende paclitaxel-doseringen niet rechtstreeks met elkaar werden vergeleken, hadden in beide trials patiënten die werden behandeld met paclitaxel in combinatie met cisplatine een significant hoger responspercentage, langere tijd tot progressie en langere overlevingstijd in vergelijking met standaardtherapie. Verhoogde neurotoxiciteit, artralgie/myalgie maar verlaagde myelosuppressie werden waargenomen bij patiënten met ovariumkanker in een gevorderd stadium die gedurende 3 uur een infusie met paclitaxel/cisplatine kregen toegediend in vergelijking met patiënten die cyclofosfamide/cisplatine ontvingen.

Borstcarcinoom

In de adjuvante behandeling van borstcarcinoom werden 3121 patiënten met knobbelpositief borstcarcinoom behandeld met adjuvante paclitaxeltherapie of geen chemotherapie na vier kuren met doxorubicine en cyclofosfamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). De mediane follow-up was 69 maanden. Over het geheel genomen hadden patiënten met paclitaxel een significante reductie van 18% van het risico van ziekterecidive ten opzichte van patiënten die alleen AC ontvingen ($p = 0,0014$) en een significante reductie van 19% van het risico van overlijden ($p = 0,0044$) ten opzichte van patiënten die alleen AC ontvingen. Retrospectieve analyses tonen voordeel bij alle patiëntensubsets. Bij patiënten met hormoonreceptor-negatieve/onbekende tumoren was reductie van risico van ziekterecidive 28% (95% BI: 0,59 - 0,86). In de patiëntensubgroep met hormoonreceptor-positieve tumoren, was de reductie van risico van ziekterecidive 9% (95% BI: 0,78 - 1,07). Met de opzet van het onderzoek is echter niet het effect van verlengde AC-therapie na 4 cycli onderzocht. Op basis van alleen dit onderzoek kan echter niet worden uitgesloten dat de waargenomen effecten deels het gevolg kunnen zijn van het verschil in duur van chemotherapie tussen de twee armen (AC 4 cycli; AC + paclitaxel 8 cycli). Adjuvante behandeling met Paclitaxel Fresenius Kabi dient daarom te worden gezien als een alternatief voor verlengde AC-behandeling.

In een tweede groot klinisch onderzoek van adjuvante knobbelpositieve borstkanker met een soortgelijke opzet werden 3060 patiënten gerandomiseerd voor het al dan niet ontvangen van vier paclitaxelkuren in een hogere dosis van 225 mg/m² na vier kuren met AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Na een mediane follow-up van 64 maanden hadden paclitaxelpatiënten een significante reductie van 17% van het risico van ziekterecidive ten opzichte van patiënten die alleen AC ontvingen ($p = 0,006$); behandeling met paclitaxel ging gepaard met een reductie in het overlijdensrisico van 7% (95% BI: 0,78 - 1,12). Alle subset-analyses waren ten gunste van de paclitaxel-arm. In dit onderzoek hadden patiënten met hormoonreceptor-positieve tumor een reductie van het risico van ziekterecidive van 23% (95% BI: 0,6 - 0,92); in de patiëntensubgroep met hormoonreceptor-negatieve tumoren, was de reductie van risico van ziekterecidive 10% (95% BI: 0,7 - 1,11).

In de eerstelijnsbehandeling van metastaserende borstkanker werden de werkzaamheid en veiligheid van paclitaxel geëvalueerd in twee centrale, fase III, gerandomiseerde, gecontroleerde open-label-trials.

In het eerste onderzoek (BMS CA139-278) werd de combinatie van bolus doxorubicine (50 mg/m²) na 24 uur gevolgd door paclitaxel (220 mg/m² door middel van een 3 uur durende infusie) (AT), vergeleken met standaard FAC-regime (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclofosfamide 500 mg/m²), beide om de drie weken in acht kuren toegediend. In dit gerandomiseerde onderzoek werden 267 patiënten opgenomen met metastaserende borstkanker, die hetzij geen eerdere chemotherapie hadden ontvangen, of alleen niet-antracyclinechemotherapie in de adjuvante setting. Resultaten toonden een significant verschil in tijd tot progressie voor patiënten die AT ontvingen in vergelijking met patiënten die FAC ontvingen (8,2 vs. 6,2 maanden; $p = 0,029$). De mediane overleving was in het voordeel van paclitaxel/doxorubicine ten opzichte van FAC (23,0 vs. 18,3 maanden; $p = 0,004$). In de AT- en FAC-behandelingsarm ontving respectievelijk 44% en 48% follow-up-chemotherapie die in respectievelijk 7% en 50% taxanen bevatte. Het totale responspercentage was ook significant hoger in de AT-arm in vergelijking met de FAC-arm (68% vs. 55%). Volledige responsen waren te zien bij 19% van de patiënten in de paclitaxel/doxorubicine-arm vs. 8% van de patiënten in de FAC-arm. Alle werkzaamheidsresultaten zijn vervolgens bevestigd door een geblindeerde onafhankelijke beoordeling.

In het tweede centrale onderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid van de paclitaxel- en Herceptin[®]-combinatie geëvalueerd in een geplande subgroepanalyse (patiënten met metastaserende borstkanker die voorheen adjuvante antracyclines ontvingen) van het onderzoek HO648g. De werkzaamheid van Herceptin[®] in combinatie met paclitaxel bij patiënten die voorheen geen adjuvante antracyclines hebben ontvangen is niet aangetoond. De combinatie van trastuzumab (4 mg/kg aanvangsdosis, daarna wekelijks 2 mg/kg) en paclitaxel (175 mg/m²) in een 3 uur durende infusie, om de drie weken werd vergeleken met paclitaxel als enkel middel (175 mg/m²) in een 3 uur durende infusie, om de drie weken bij 188 patiënten met metastaserende borstkanker met overexpressie van HER2 (2+ of 3+, gemeten door middel van immunohistochemie), die voorheen werden behandeld met antracyclines. Paclitaxel werd om de drie weken in minstens zes kuren toegediend terwijl trastuzumab wekelijks werd toegediend tot ziekteprogressie. Het onderzoek toonde een significant voordeel aan voor de paclitaxel/trastuzumab-combinatie in termen van tijd tot progressie (6,9 vs. 3,0 maanden), responspercentage (41% vs. 17%) en duur van de respons (10,5 vs. 4,5 maanden) in vergelijking met alleen paclitaxel. De meest significante toxiciteit die werd waargenomen met de paclitaxel/trastuzumab-combinatie was hartfunctiestoornis (zie rubriek 4.8).

Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom

Bij de behandeling van NSCLC in gevorderd stadium is paclitaxel 175 mg/m² gevolgd door cisplatine 80 mg/m² geëvalueerd in twee fase III trials (367 patiënten op paclitaxel bevattende regimes). Beide waren gerandomiseerde trials, één vergeleek met behandeling met cisplatine 100 mg/m², de andere gebruikte teniposide 100 mg/m² gevolgd door cisplatine 80 mg/m² als comparator (367 patiënten op comparator). Resultaten in beide trials waren ongeveer gelijk. Voor het primaire overlijdensresultaat was er geen significant verschil tussen het paclitaxel bevattende regime en de comparator (mediane overlevingstijden 8,1 en 9,5 maanden voor paclitaxel bevattende regimes, 8,6 en 9,9 maanden voor comparators). Ook voor progressievrije overleving was er geen significant verschil tussen behandelingen. Er was een significant voordeel in termen van klinisch responspercentage. De resultaten met betrekking tot de kwaliteit van leven suggereren een voordeel voor paclitaxel bevattende regimes in termen van verlies van eetlust en geven een duidelijk bewijs van de inferioriteit van paclitaxel bevattende regimes in termen van perifere neuropathie ($p < 0,008$).

AIDS-gerelateerd kaposi sarcoom

Bij de behandeling van AIDS-gerelateerd KS werden de werkzaamheid en veiligheid van paclitaxel onderzocht in een niet-comparatief onderzoek bij patiënten met KS in gevorderd stadium, die voorheen waren behandeld met systemische chemotherapie. Het primaire eindpunt was de beste tumorrespons. Van de 107 patiënten werden er 63 beschouwd als resistent tegen liposomale antracyclines. Deze subgroep wordt gezien als de kernwerkzaamheidspopulatie. Het totale succespercentage (volledige/partiële respons) was 57% na 15 behandelingscycli (BI 44 - 70%) bij liposomale antracycline-resistente patiënten. Meer dan 50% van de responsen was duidelijk na de eerste 3 cycli. Bij liposomale antracycline-resistente patiënten waren de responspercentages vergelijkbaar voor patiënten die nooit een proteaseremmer hadden ontvangen (55,6%) en patiënten die ten minste 2 maanden voorafgaand aan behandeling met paclitaxel een proteaseremmer hadden gebruikt (60,9%). De mediane tijd tot progressie in de kernpopulatie was 468 dagen (95% BI 257-NE). De mediane overleving kon niet worden berekend, maar de 95%-ondergrens was 617 dagen bij kernpatiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening vertoont paclitaxel een bifasische daling van de plasmaconcentraties.

De farmacokinetiek van paclitaxel werd bepaald na 3 en 24 uur durende infusies in doses van 135 en 175 mg/m². De schattingen van de gemiddelde terminale halfwaardetijd varieerden van 3,0 tot 52,7 uur en de gemiddelde, niet-compartmenteel afgeleide waarden voor totale lichaamsklaring varieerden van 11,6 tot 24,0 l/uur/m²; de totale lichaamsklaring bleek af te nemen met hogere plasmaconcentraties van paclitaxel. Het gemiddelde steady-state distributievolume varieerde van 198 tot 688 l/m², hetgeen wees op extensieve extravasculaire distributie en/of weefselbinding. Bij de 3 uur durende infusie resulteert het verhogen van doses in niet-lineaire farmacokinetiek. Bij de dosisverhoging van 30%, van 135 mg/m² tot 175 mg/m², stegen de C_{max}- en AUC_{0-∞}-waarden respectievelijk met 75% en 81%.

Na een intraveneuze dosis van 100 mg/m², gegeven als een 3 uur durende infusie aan 19 patiënten met KS, was de gemiddelde C_{max} 1.530 ng/ml (variërend van 761 – 2.860 ng/ml) en de gemiddelde AUC 5.619 ng.uur/ml (variërend van 2.609 – 9.428 ng.uur/ml). De klaring was 20,6 l/u/m² (variërend van 11 - 38) en het distributievolume 291 l/ m² (variërend van 121 - 638). De terminale eliminatiehalfwaardetijd was gemiddeld 23,7 uur (variërend van 12 - 33).

Intrapatiëntvariabiliteit van systemische blootstelling aan paclitaxel was minimaal. Er waren geen aanwijzingen voor accumulatie van paclitaxel bij meerdere behandelingskuren.

In vitro-onderzoeken van binding aan humane serumproteïnen geven aan dat 89 - 98% van het geneesmiddel wordt gebonden. De aanwezigheid van cimetidine, ranitidine, dexamethason of difenhydramine had geen invloed op de proteïnebinding van paclitaxel.

De verwijdering van paclitaxel is niet volledig bekend bij mensen. Gemiddelde waarden voor cumulatieve terugwinning uit urine van onveranderd geneesmiddel variëren van 1,3 tot 12,6% van de dosis, hetgeen wijst op extensieve niet-renale klaring. Levermetabolisme en galklaring kunnen het voornaamste mechanisme zijn voor de verwijdering van paclitaxel. Paclitaxel blijkt voornamelijk te worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen. Na toediening van radiogelabeld paclitaxel werd gemiddeld 26, 2 en 6% van de radioactiviteit uitgescheiden in de feces als respectievelijk 6α-hydroxypaclitaxel, 3'-p-hydroxypaclitaxel en 6α-3'-p-dihydroxypaclitaxel. De vorming van deze gehydroxyleerde metabolieten wordt gekatalyseerd door respectievelijk CYP2C8, CYP3A4 en zowel CYP2C8 als CYP3A4. Het effect van nier- of leverfunctiestoornis op de verwijdering van paclitaxel na een 3 uur durende infusie is niet officieel onderzocht. Farmacokinetische parameters die waren verkregen bij één patiënt die hemodialyse onderging en een 3 uur durende paclitaxelinfusie van 135 mg/m² ontving, bevonden zich binnen het bereik van de bij niet-dialysepatiënten gedefinieerde parameters.

In klinische trials waarin paclitaxel en doxorubicine gelijktijdig werden toegediend, waren de distributie en eliminatie van doxorubicine en de metabolieten ervan verlengd. De totale plasmablootstelling aan doxorubicine was wanneer paclitaxel doxorubicine onmiddellijk volgde 30% hoger dan wanneer er een interval van 24 uur was tussen de geneesmiddelen.

Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van cisplatine, doxorubicine of trastuzumab voor informatie over het gebruik van deze geneesmiddelen voor gebruik van Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml in combinatie met andere therapieën.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het carcinogeen potentieel van Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml is niet onderzocht. Op basis van de gepubliceerde literatuur is paclitaxel echter een potentieel carcinogene en genotoxische stof, op basis van het farmacodynamische werkingsmechanisme. Van paclitaxel is aangetoond dat het mutageen is in zowel *in vitro*- als *in vivo*-zoogdiertestsystemen.

Van Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml is ook aangetoond dat het bij konijnen embryotoxisch en foetotoxisch is en dat het de vruchtbaarheid bij ratten vermindert.

Bij lage doseringen is een negatief effect op de mannelijke voortplantingsorganen waargenomen, bij toxische doses werden stoornissen in de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen waargenomen. Bij toxische doses werd in vrouwelijke ratten en konijnen embryo-foetale toxiciteit waargenomen, aangegeven door intra-uterine mortaliteit, verhoogde resorpties en verhoogde foetale mortaliteit. Bij konijnen werden teratogene effecten waargenomen bij doses lager dan de toxische doses voor het moederdier. Bij zogende ratten werd beperkte uitscheiding van paclitaxel in de moedermelk waargenomen. Paclitaxel was niet mutageen maar veroorzaakte *in vitro* en *in vivo* wel chromosomale afwijkingen. De carcinogeniciteit van paclitaxel is niet onderzocht. Histopathologisch werden vertraagde neurotoxische effecten gezien na herhaalde dosering met geen/beperkte bevestiging van terugwinning.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol, watervrij
Macrogolglycerolricinoleaat
Citroenzuur, watervrij (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gepolyoxyethyleerde ricinusolie (Macrogolglycerolricinoleaat) kan leiden tot het vrijkomen van DEHP (di-(2-ethylhexyl)ftalaat) uit geplastificeerde polyvinylchloride (PVC) containers, in hoeveelheden die met de tijd en de concentratie toenemen. Dientengevolge dient de bereiding, opslag en toediening van verdunde Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml te worden uitgevoerd met behulp van niet-PVC-bevattende apparatuur.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon vóór opening

2 jaar

Na opening vóór verdunning

Chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 28 dagen bij 25 °C na meerdere naaldinvoeringen en productonttrekkingen. Andere bewaartijden en -condities na opening vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na verdunning

Chemische en fysieke stabiliteit na opening van de oplossing die is bereid voor infusie is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C indien verdund in 5% glucoseoplossing, 0,9% natriumchlorideoplossing, 5% glucoseoplossing in ringeroplossing en 5% glucoseoplossing/0,9% natriumchlorideoplossing.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities na opening, voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie / verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Na verdunning is de oplossing uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type 1 glazen injectieflacons met chloorbutyl- of broombutyl rubberstop met aluminium afsluitdop en plastic flip-off cap met 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg of 600 mg paclitaxel in respectievelijk 5 ml, 16.7 ml, 25 ml, 50ml, of 100 ml oplosmiddel.

Verpakkingen bevatten 1 of 5 glazen injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hantering:

Zoals met alle antineoplastische middelen dient men voorzichtig te zijn met het hanteren van Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml. Verdunning dient te worden uitgevoerd onder aseptische condities door getraind personeel in een daartoe aangewezen ruimte. Men dient adequate beschermende handschoenen te dragen. Men dient voorzorgsmaatregelen te nemen om contact met de huid en slijmvliezen te vermijden. Bij contact met de huid dient het gebied gewassen te worden met water en zeep. Na plaatselijke blootstelling zijn een tintelend gevoel, een branderig gevoel en roodheid waargenomen. Bij contact met de slijmvliezen dienen deze grondig gespoeld te worden met water. Na inhalering zijn dyspneu, pijn op borst, brandende keel en misselijkheid gerapporteerd.

Wanneer ongeopende injectieflacons worden gekoeld, kan zich een precipitaat vormen dat, eventueel na zacht schudden, weer oplost na het bereiken van kamertemperatuur. De kwaliteit van het product wordt niet aangetast. Wanneer de oplossing troebel blijft of wanneer een onoplosbaar precipitaat wordt opgemerkt, dient de injectieflacon te worden weggegooid.

Chemische en fysieke stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 28 dagen bij 25 °C na meerdere naaldinvoeringen en productonttrekkingen. Andere bewaartijden en condities na opening vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Het chemo-afgevendehulpmiddel of soortgelijke hulpmiddelen met scherpe punten dienen niet te worden gebruikt, daar hierdoor de stop van de injectieflacon zou kunnen bezwijken, hetgeen zal resulteren in verlies van steriele integriteit.

Bereiding voor IV-toediening:

Voorafgaand aan infusie dient Paclitaxel Fresenius Kabi te worden verdund met behulp van aseptische technieken in 5% glucoseoplossing, 0,9% natriumchlorideoplossing, 5% glucoseoplossing in ringeroplossing en 5% glucoseoplossing/0,9% natriumchlorideoplossing, tot een eindconcentratie van 0,3 tot 1,2 mg/ml.

Chemische en fysieke stabiliteit na opening van de oplossing die is bereid voor infusie is aangetoond gedurende 24 uur bij 25 °C indien verdund in 5% glucoseoplossing, 0,9% natriumchlorideoplossing, 5% glucoseoplossing in ringer-oplossing en 5% glucoseoplossing/0,9% natriumchlorideoplossing.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en condities na opening, voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie / verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Na verdunning is de oplossing uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Na bereiding kunnen oplossingen troebel zijn, hetgeen wordt toegeschreven aan het formuleringsvehiculum. Deze troebeling wordt niet verwijderd door filtratie. Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml dient te worden toegediend door een in-lijnfilter met een microporeus membraan $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Er zijn geen significante concentratieverlagingen opgemerkt na gesimuleerde afgifte van de oplossing door IV-slangen die een in-lijnfilter bevatten.

Er zijn zeldzame meldingen geweest van precipitatie tijdens paclitaxel-infusies, gewoonlijk tegen het einde van een 24 uur durende infusieperiode. Hoewel de oorzaak van de precipitatie niet is verklaard, houdt deze waarschijnlijk verband met de oververzadiging van de verdunde oplossing. Voor het verminderen van het precipitatie-risico dient Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml zo snel mogelijk na verdunning te worden gebruikt en dient excessieve agitatie, vibratie of schudden te worden vermeden. De infusiesets dienen voorafgaand aan gebruik grondig gespoeld te worden. Tijdens infusie dient het uiterlijk van de oplossing regelmatig geïnspecteerd te worden en dient de infusie bij aanwezigheid van precipitatie te worden gestopt.

Om blootstelling van de patiënt aan DEHP, dat kan vrijkomen uit geplastificeerde PVC-infusiezakken, sets of andere medische instrumenten, tot een minimum te beperken, dienen Paclitaxel Fresenius Kabi 6 mg/ml-oplossingen te worden bewaard in niet-PVC-flessen (glas, polypropyleen) of -plastic zakken (polypropyleen, polyolefin) en te worden toegediend door met polyethyleen beklede toedieningssets. Gebruik van filterhulpmiddelen (bijv. IVEX-2[®]) die zijn voorzien van in- en uitlaten van korte geplastificeerde PVC-slangen heeft niet geresulteerd in significant vrijkomen van DEHP (zie rubriek 6.2).

Bescherming instructies voor de bereiding van Paclitaxel oplossing voor infusie

1. Een beschermende kamer moet gebruikt worden, beschermende handschoenen en beschermende kledij dienen gedragen te worden. Als er geen beschermende kamer beschikbaar is, moet een mondkapje en beschermende bril gedragen worden.
2. Zwangere vrouwen of vrouwen die kunnen zwanger worden, mogen dit product niet hanteren.
3. Geopende containers, zoals injectieflacons en infusieflessen, gebruikte canules, naalden, katheters, tubing en restanten van cytostatica dienen beschouwd te worden als gevaarlijk afval en verwijdering te ondergaan in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor het hanteren van GEVAARLIJK AFVAL.
4. Volg de onderstaande instructies op in geval van morsen: - beschermende kledij moet gedragen worden – glasscherven moeten worden verzameld en in de container voor GEVAARLIJK AFVAL worden geplaatst – verontreinigde oppervlakten dienen goed gespoeld te worden met ruime hoeveelheden koud water – de gespoelde oppervlakten dienen nadien goed gedroogd te worden en het hiervoor gebruikte materiaal moet verwijderd worden als GEVAARLIJK AFVAL.
5. Indien er contact optreedt van paclitaxel met de huid, dient het gebied uitvoerig gespoeld te worden met lopend water en nadien gewassen met water en zeep. Indien er contact optreedt van paclitaxel met slijmvliezen, was het contactgebied uitvoerig met water. Als u enig ongemak voelt, neem dan contact op met een arts.
6. In geval van contact van paclitaxel met de ogen, was ze uitvoerig met een ruime hoeveelheid water. Neem onmiddellijk contact op met een opthalmoloog.

Verwijdering:

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen, dienen te worden verwijderd in overeenstemming met lokale richtlijnen voor het hanteren van cytotoxische verbindingen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Nederland BV
Amersfoortseweg 10E
3712 BC Huis ter Heide

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 101863

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 augustus 2009

Datum hernieuwing van de vergunning: 13 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST / DATUM VAN GOEUDKEURING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 31 augustus 2022