

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paclitaxel Accord 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:

Polyoxyl-35-ricinusolie (macrogolglycerolricinoleaat 35) 527,0 mg/ml en watervrij ethanol 391 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Paclitaxel Accord 6 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze tot iets gelige oplossing zonder zichtbare deeltjes met een pH tussen 3,0 – 5,5 en een osmolariteit van > 4000 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ovariumcarcinoom: bij de eerstelijns-chemotherapie van ovariumkanker is paclitaxel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd ovariumcarcinoom of met residuale tumor (> 1 cm) na aanvankelijke laparotomie, in combinatie met cisplatine.

Bij de tweedelijns-chemotherapie van ovariumkanker is paclitaxel geïndiceerd voor de behandeling van metastaserend ovariumcarcinoom na falen van standaard, platina bevattende therapie.

Mammacarcinoom: in de adjuvante setting is paclitaxel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lymfeklier-positief mammacarcinoom na behandeling met anthracycline en cyclofosfamide (AC). Adjuvante behandeling met paclitaxel dient te worden gezien als alternatief voor verlengde AC-behandeling.

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

Als monotherapie is paclitaxel geïndiceerd voor de behandeling van metastaserend mammacarcinoom

bij patiënten bij wie standaard anthracyclinebevattende behandeling is mislukt, of die geen kandidaten zijn voor deze behandeling.

Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom: Paclitaxel in combinatie met cisplatine is geïndiceerd voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij patiënten die geen kandidaat zijn voor een potentieel curatieve chirurgische ingreep en/of radiotherapie.

AIDS-gerelateerd kaposisarcroom: Paclitaxel is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd AIDS-gerelateerd kaposisarcroom (KS) bij wie eerdere therapie met liposomaal anthracycline 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

Dosering

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

Alle patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling met Paclitaxel Accord 6 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie, zijn voorbehandeld met corticosteroïden, antihistaminica en H₂-antagonisten, bijvoorbeeld:

Geneesmiddel	Dosis	Toediening voorafgaand aan paclitaxel
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

Eerstelijns-chemotherapie van ovariumcarcinoom: Hoewel andere doseringsregimes worden onderzocht, wordt een combinatieregime aanbevolen van paclitaxel en cisplatine. In overeenstemming met de duur van infusie worden twee doses paclitaxel geadviseerd: gedurende 3 uur intraveneus toegediend paclitaxel 175 mg/m², gevolgd door cisplatine in een dosis van 75 mg/m² om de drie weken, of paclitaxel 135 mg/m² in een 24 uur durende infusie, gevolgd door cisplatine 75 mg/m², met een interval van 3 weken tussen de kuren (zie rubriek 5.1).

Tweedelijns-chemotherapie van ovariumcarcinoom: De aanbevolen dosis paclitaxel is 175 mg/m², toegediend gedurende een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen kuren.

Adjuvante chemotherapie bij mammacarcinoom: De aanbevolen dosis paclitaxel is 175 mg/m², toegediend gedurende een periode van 3 uur om de 3 weken in vier kuren, na AC-therapie.

Eerstelijns-chemotherapie van mammacarcinoom: Bij gebruik in combinatie met doxorubicine (50 mg/m²) dient paclitaxel 24 uur na doxorubicine te worden toegediend. De aanbevolen dosis paclitaxel 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 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 kan worden gestart op de dag na de eerste dosis trastuzumab of onmiddellijk na de volgende dosis trastuzumab wanneer de voorgaande dosis trastuzumab goed werd verdragen (zie voor een gedetailleerde beschrijving van de dosering van trastuzumab de Samenvatting van de Productkenmerken van Herceptin).

Tweedelijns-chemotherapie ter behandeling van mammacarcinoom: De aanbevolen dosis paclitaxel is 175 mg/m², toegediend gedurende een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen de kuren.

Behandeling van gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC): De aanbevolen dosis paclitaxel 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 is 100 mg/m², toegediend als een 3 uur durende intraveneuze infusie om de twee weken.

Volgende doses paclitaxel dienen te worden toegediend in overeenstemming met de individuele tolerantie van de patiënt.

Paclitaxel mag pas opnieuw worden toegediend als de neutrofielentelling $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ voor KS-patiënten) en de bloedplaatjestelling $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ voor KS-patiënten). Patiënten met ernstige neutropenie (neutrofielentelling $< 500/\text{mm}^3$ gedurende een week of langer) of ernstige perifere neuropathie dienen een dosisreductie van 20% te ontvangen voor de volgende kuren (25% voor KS-patiënten) (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een 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 een ernstige leverfunctiestoornis mogen niet met paclitaxel behandeld worden.

Pediatrische patiënten

Paclitaxel wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen onder de 18 jaar omdat er te weinig gegevens bekend zijn over de veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel.

Het concentraat voor oplossing voor infusie moet worden verdund vóór gebruik (zie rubriek 6.6) en mag alleen intraveneus worden toegediend

Paclitaxel dient te worden toegediend via een in-lijnfilter met een microporeus membraan $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, met name polyoxyl-35-ricinusolie (zie rubriek 4.4).

Paclitaxel mag niet worden gebruikt bij patiënten met een uitgangswaarde van neutrofielen van $< 1500/\text{mm}^3$ ($< 1000/\text{mm}^3$ voor KS-patiënten) aan het begin van de behandeling.

Paclitaxel is gecontra-indiceerd tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.6).

Bij KS is paclitaxel eveneens gecontra-indiceerd voor patiënten met bestaande ernstige ongecontroleerde infecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Paclitaxel dient toegediend te worden onder de supervisie van een in het gebruik van kankerchemotherapeutica gespecialiseerde arts. Omdat zich significante overgevoeligheidsreacties kunnen voordoen, dienen passende ondersteunende voorzieningen beschikbaar te zijn. Patiënten moeten vooraf worden behandeld met corticosteroiden, antihistaminica en H₂-antagonisten (zie rubriek 4.2).

Gezien het feit dat extravasatie kan optreden, wordt aanbevolen om de plaats van infusie tijdens het toedienen van het geneesmiddel nauwgezet te controleren op mogelijke infiltratie.

Paclitaxel dient vóór cisplatine te worden toegediend als deze combinatie wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

Ernstige overgevoeligheidsreacties gekarakteriseerd door dyspnoe en hypotensie die behandeld dienen te worden, angio-oedeem en gegeneraliseerde urticaria zijn voorgekomen in <1% van de patiënten die paclitaxel kregen na adequate premedicatie. Deze reacties zijn waarschijnlijk histamine gerelateerd. In het geval dat ernstige overgevoeligheidsreacties optreden, dient paclitaxel-infusie onmiddellijk te worden gestaakt en dient symptomatische therapie te worden ingesteld. De patiënt dient niet opnieuw aan het middel te worden blootgesteld.

Beenmergdepressie (voornamelijk neutropenie) is de dosisbeperkende toxiciteit. De bloedwaarden moeten frequent worden gecontroleerd. Patiënten mogen niet opnieuw worden behandeld tot het aantal neutrofielen $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ voor KS-patiënten) bedraagt en het aantal trombocyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ voor KS-patiënten) bedraagt. In het klinisch onderzoek voor KS kreeg de meerderheid van de patiënten granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF).

Patiënten met verminderde leverfunctie kunnen een verhoogd risico hebben op toxiciteit, met name graad 3-4 beenmergdepressie. Er is geen bewijs dat de toxiciteit van paclitaxel verhoogd is bij een 3 uur durend infuus bij patiënten met een milde leverfunctiestoornis. Wanneer paclitaxel via langer durende infusie wordt gegeven kan een toegenomen beenmergdepressie worden waargenomen bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Deze patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op het ontstaan van ernstige beenmergdepressie (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 bij aanvang van de behandeling. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis mogen niet behandeld worden met paclitaxel.

Ernstige cardiale geleidingsstoornissen zijn bij paclitaxel-monotherapie zelden gemeld. Wanneer patiënten ernstige geleidingsstoornissen ontwikkelen tijdens toediening van paclitaxel, dient de juiste behandeling te worden gegeven en continue hartbewaking te worden ingesteld tijdens de vervolgkuur met paclitaxel. Hypotensie, hypertensie en bradycardie zijn waargenomen tijdens de toediening van paclitaxel; patiënten zijn doorgaans asymptomatisch en hebben over het algemeen geen behandeling nodig. Frequente controle van de vitale functies, vooral gedurende het eerste uur van de infusie met paclitaxel, wordt aanbevolen. Ernstige cardiovasculaire voorvallen zijn vaker waargenomen bij patiënten met NSCLC dan bij patiënten met mamma- of ovariumcarcinoom. Bij klinisch onderzoek naar AIDS-KS is één enkel geval van hartfalen in verband met paclitaxel gezien.

Wanneer paclitaxel wordt gebruikt in combinatie met doxorubicine of trastuzumab voor de eerste behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom, moet de controle van de hartfunctie extra aandacht krijgen. Als patiënten in aanmerking komen voor behandeling met paclitaxel in deze combinaties, moet voorafgaand aan de behandeling evaluatie van de hartfunctie plaatsvinden, waaronder anamnese,

lichamelijk onderzoek, ECG, echocardiogram en/of MUGA-scan. De hartfunctie moet tijdens de behandeling onder controle blijven (bijv. elke 3 maanden). Deze controle kan helpen om patiënten te identificeren van wie de hartfunctie achteruit gaat en de behandelend arts dient de cumulatieve dosis (mg/m²) van het toegediende anthracycline zorgvuldig te beoordelen voor het bepalen van de frequentie van controle van de ventrikelfunctie. Wanneer de controles een verslechtering van de hartfunctie aangeven, zelfs als deze asymptomatisch is, dient de behandelend arts de klinische voordelen van verdere therapie zorgvuldig af te wegen tegen de kans op het veroorzaken van, mogelijk irreversibele, hartschade. Indien de behandeling wordt voortgezet, dient de hartfunctie frequenter te worden gecontroleerd (bijv. elke 1-2 cycli). Raadpleeg voor meer gegevens de Samenvatting van de Productkenmerken van Herceptin of doxorubicine.

Hoewel **perifere neuropathie** frequent voorkomt, is het ontstaan van ernstige symptomen zeldzaam. In ernstige gevallen wordt een dosisreductie van 20% (25% voor KS-patiënten) aangeraden voor alle vervolgcuren met paclitaxel. Bij patiënten met NSCLC en bij patiënten met ovariumcarcinoom die zijn behandeld in de eerste lijn, resulteerde de toediening van paclitaxel als drie uur durend infuus in combinatie met cisplatine in een hogere incidentie van ernstige neurotoxiciteit dan bij patiënten die monotherapie van alleen paclitaxel of cyclofosfamide gevolgd door cisplatine kregen.

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

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

Pseudomembraneuze colitis is zelden gerapporteerd, waaronder gevallen van patiënten die niet gelijktijdig met antibiotica werden behandeld. Deze reactie moet worden meegenomen bij de differentiaaldiagnose van gevallen van ernstige of persistente diarree die tijdens of kort na de behandeling met paclitaxel optreedt.

Bij KS-patiënten komt **ernstige mucositis** zelden voor. Bij het optreden van ernstige reacties dient de dosis paclitaxel met 25% te worden verlaagd.

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

Daarom dienen vruchtbare vrouwelijke en mannelijke patiënten die seksueel actief zijn, effectieve anticonceptiva te gebruiken tijdens de behandeling en tot zes maanden na het beëindigen van de behandeling (zie rubriek 4.6). Hormonale anticonceptie is gecontra-indiceerd bij hormoonreceptor-positieve tumoren.

Waarschuwing voor hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat 391 mg alcohol (ethanol) per ml. De hoeveelheid van dit geneesmiddel (bij een maximale dosis van 220 mg/m²) komt overeen met 646 ml bier of 258 ml wijn.

Een dosis van 220 mg/m² van dit geneesmiddel, toegediend aan een volwassene die 70 kg weegt, zou resulteren in blootstelling aan 368,66 mg/kg ethanol, wat een stijging van de bloedalcoholconcentratie (BAC) van ongeveer 61,44 mg/100 ml kan veroorzaken. Ter vergelijking: voor een volwassene die een glas wijn of 500 ml bier drinkt, is de BAC waarschijnlijk ongeveer 50 mg/100 ml. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die b.v. propyleenglycol of ethanol kunnen leiden tot ophoping van ethanol en schadelijke effecten veroorzaken. Omdat dit geneesmiddel gewoonlijk langzaam wordt toegediend over een periode van 3 tot 24 uur, kunnen de effecten van alcohol worden vermindert.

Paclitaxel concentraat voor oplossing voor infusie bevat Polyoxyl 35 Castorolie, wat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij eerstelijns-chemotherapie ter behandeling van ovariumcarcinoom wordt geadviseerd om paclitaxel vóór cisplatine te geven. Wanneer paclitaxel vóór cisplatine wordt toegediend, komt het veiligheidsprofiel overeen met dat van paclitaxel als monotherapie. Als paclitaxel na cisplatine werd gegeven, vertoonden de patiënten een meer uitgesproken beenmergdepressie en een afname van ongeveer 20% van de klaring van paclitaxel. Voor patiënten die worden behandeld met paclitaxel en cisplatine geldt een toegenomen risico op nierfalen vergeleken met cisplatine als monotherapie bij gynaecologische tumoren.

Aangezien de eliminatie van doxorubicine en zijn actieve metabolieten kan worden verminderd wanneer paclitaxel en doxorubicine korter na elkaar worden toegediend, dient paclitaxel bij de eerste behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom 24 uur na doxorubicine te worden gegeven (zie rubriek 5.2).

Het metabolisme van paclitaxel wordt deels gekatalyseerd door de cytochroom-P-450-iso-enzymen CYP2C8 en CYP3A4. In afwezigheid van een PK-onderzoek naar geneesmiddeleninteracties dient daarom 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 antischimmelmiddelen, 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.

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat het CYP2C8-gemedieerde metabolisme van paclitaxel 6 α -hydroxypaclitaxel de belangrijkste metabolische route is bij mensen. Gelijktijdige toediening van ketoconazol, een bekende krachtige remmer van CYP3A4, remt de eliminatie van paclitaxel niet bij patiënten; beide geneesmiddelen kunnen dus samen worden toegediend zonder dosisaanpassing.

Onderzoek bij KS-patiënten die gelijktijdig meerdere geneesmiddelen gebruikten, geeft aan dat de systemische klaring van paclitaxel significant lager is in combinatie met nelfinavir en ritonavir, maar niet met indinavir. Er is onvoldoende informatie beschikbaar over interacties met andere proteaseremmers. Daarom moet paclitaxel met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die tegelijk met proteaseremmers behandeld worden.

Vaccinatie met een levend vaccin bij een patiënt die paclitaxel gebruikt, kan leiden tot een ernstige infectie. De antilichaamrespons bij patiënten op vaccins kan verminderd zijn. Immunisatie met levende virusvaccins moet daarom tijdens de therapie vermeden worden. Het wordt geadviseerd om voorzichtig te zijn met het gebruik van levende virusvaccins na het stoppen van chemotherapie en niet eerder dan 3 maanden na de laatste dosis chemotherapie te vaccineren. Het gebruik van levende vaccins moet worden vermeden en er moet individueel specialistisch advies worden ingewonnen. Er is een verhoogd risico op fatale systemische vaccinziekte bij gelijktijdig gebruik van levende vaccins. Levende vaccins worden niet aanbevolen bij patiënten met immunosuppressie.

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

Voor gebruik van paclitaxel in combinatie met andere therapieën kunt u de Samenvatting van de productkenmerken van cisplatine, doxorubicine of trastuzumab raadplegen voor informatie over het gebruik van deze geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen:

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met paclitaxel en tot zes 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

Zwangerschap

Er is geen of beperkte informatie beschikbaar 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 is genotoxisch en uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Paclitaxel dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken, tenzij de klinische toestand van de moeder behandeling met paclitaxel vereist.

Borstvoeding

Paclitaxel en/of zijn metabolieten werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Paclitaxel wordt ook in de moedermelk uitgescheiden. Vanwege mogelijke ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, is Paclitaxel gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3). Moeders moeten gedurende ten minste 6 tot 10 dagen na het gebruik van paclitaxel geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Paclitaxel veroorzaakte onvruchtbaarheid bij 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 de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloedt. Er wordt echter op gewezen dat paclitaxel alcohol bevat (zie rubriek 4.4).

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen worden verminderd vanwege de alcohol die in dit geneesmiddel zit.

4.8 Bijwerkingen

Tenzij anders vermeld, zijn de volgende gegevens van toepassing op de algemene veiligheidsgegevens van 812 patiënten met solide tumoren, behandeld in klinisch onderzoek met paclitaxel als monotherapie. Omdat de KS-populatie zeer specifiek is, staat er een aparte paragraaf, gebaseerd op een klinisch onderzoek met 107 patiënten, aan het eind van deze rubriek.

De frequentie en ernst van de bijwerkingen zijn, tenzij anders vermeld, meestal gelijk bij patiënten die met paclitaxel worden behandeld voor ovariumcarcinoom, mammacarcinoom of NSCLC. Geen enkele waargenomen toxiciteit werd duidelijk door de leeftijd beïnvloed.

Een significante overgevoeligheidsreactie met mogelijk fatale afloop (gedefinieerd als behandeling vereisende hypotensie, angio-oedeem, ademnood waarvoor bronchodilatatiebehandeling nodig was, of gegeneraliseerde urticaria), kwam voor bij twee patiënten (<1%). Bij 34% van de patiënten (17% van alle kuren) kwamen milde overgevoeligheidsreacties voor. Deze milde reacties, voornamelijk flushes en huiduitslag, vereisten geen therapeutische behandeling en hadden geen invloed op de voortzetting van de behandeling met paclitaxel.

De meest voorkomende significante bijwerking was **beenmergdepressie**. Ernstige neutropenie (< 500 cellen/ mm^3) kwam voor bij 28% van de patiënten, maar ging niet gepaard met febrile episoden. Slechts 1% van de patiënten maakte een ernstige neutropenie door gedurende ≥ 7 dagen.

Trombocytopenie werd gemeld bij 11% van de patiënten. Tijdens het onderzoek had 3% van de patiënten ten minste eenmaal een dieptepunt-trombocytenwaarde van $< 50.000/\text{mm}^3$. **Anemie** werd gemeld bij 64% van de patiënten, maar was in slechts 6% van de gevallen ernstig ($\text{Hb} < 5$ mmol/l). De ernst en incidentie van de anemie staat in verband met de uitgangswaarde van hemoglobine.

Neurotoxiciteit, met name **perifere neuropathie**, bleek frequenter en ernstiger te zijn bij een 175 mg/m^2 infusie van 3 uur (85% neurotoxiciteit; 15% ernstig) dan bij een 135 mg/m^2 infusie van 24 uur (25% perifere neuropathie, 3% ernstig) indien paclitaxel werd gecombineerd met cisplatine. Bij NSCLC-patiënten en bij patiënten met ovariumcarcinoom die behandeld werden met paclitaxel over een periode van 3 uur gevolgd door cisplatine, lijkt er een toename te zijn in de incidentie van ernstige neurotoxiciteit. Perifere neuropathie kan optreden na de eerste kuur en kan verergeren na verdere blootstelling aan paclitaxel. Perifere neuropathie was in enkele gevallen reden tot staken van de paclitaxelbehandeling. Sensorische symptomen verbeterden of verdwenen meestal binnen een paar maanden na beëindiging van de paclitaxelbehandeling. Bestaande neuropathieën als gevolg van voorgaande medicatie zijn geen contra-indicatie voor paclitaxel. Verder is aangetoond dat perifere neuropathieën langer kunnen aanhouden dan 6 maanden na stopzetting van paclitaxel.

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

Reacties op de injectieplaats tijdens intraveneuze toediening kunnen leiden tot lokaal oedeem, pijn, erytheem en verharding; soms kan extravasatie leiden tot cellulitis. Loslaten van de huid en/of vervelling is gemeld, soms in verband met extravasatie. Ook huidverkleuring kan voorkomen. Zelden werd na toediening van paclitaxel op een andere plaats een recidief van huidreacties op een plaats van eerdere extravasatie (zgn. recall) gemeld. Een specifieke behandeling van extravasatiereacties is op dit moment niet bekend.

In sommige gevallen werden reacties op de injectieplaats tijdens langdurende infusen waargenomen, of pas een week tot 10 dagen later.

Alopecia: Alopecia werd waargenomen bij 87% van de patiënten behandeld met paclitaxel en begon plotseling. Er wordt duidelijke haaruitval van $\geq 50\%$ verwacht bij de meeste patiënten die alopecia ervaren.

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

In de tabel hieronder staan de bijwerkingen in verband met de toediening van paclitaxel als monotherapie in een drie uur durend infuus voor de behandeling van gemetastaseerde tumoren (812 patiënten behandeld in klinisch onderzoek) en zoals gemeld in postmarketing surveillance* van paclitaxel. Die laatste kunnen worden toegeschreven aan paclitaxel, ongeacht het behandelingsregime.

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

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100, < 1/10$); soms ($\geq 1/1000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan niet geschat worden met de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie/Bijwerkingen
----------------------	-------------------------

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 lymfestelsel-aandoeningen:	<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 overgevoelighedsreacties (voornamelijk overmatige flushing en huiduitslag)</p> <p>Soms: significante overgevoelighedsreacties 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> <p>Niet bekend*: bronchospasme</p>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	<p>Zeer zelden*: anorexia</p> <p>Niet bekend*: tumorlyse syndroom</p>
Psychische stoornissen:	<p>Zeer zelden*: verwardheid</p>
Zenuwstelselaandoeningen:	<p>Zeer vaak: neurotoxiciteit (met name: perifere neuropathie**)</p> <p>Zelden*: motore neuropathie** (met resulterende geringe distale zwakte)</p> <p>Zeer zelden*: grand mal epilepsie, autonome neuropathie** (resultierend 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, glasvochttroebeling</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 ventrikeltachycardie, tachycardie met bigeminie</p> <p>Zelden: hartfalen</p> <p>Zeer zelden*: atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie</p>
Bloedvataandoeningen:	<p>Zeer vaak: hypotensie</p> <p>Soms: trombose, hypertensie, tromboflebitis</p>

	<p>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*: sclerodermie, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*</p>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	<p>Zeer vaak: artralgie, myalgie Niet bekend*: systemische lupus erythematosus</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, uitdroging, 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 gemeld in de post-marketing surveillance

Patiënten met mammacarcinoom die paclitaxel bij adjuvante behandeling kregen na behandeling met AC, ondervonden meer neurosensorische toxiciteit, overgevoeligheidsreacties, artralgie/myalgie, anemie, infectie, koorts, misselijkheid/braken en diarree dan patiënten die alleen AC hebben ontvangen. De frequentie van deze gebeurtenissen kwam echter overeen met het gebruik van paclitaxel als monotherapie, zoals hierboven beschreven.

Combinatietherapie

De volgende gegevens zijn gebaseerd op twee grote klinische onderzoeken betreffende eerstelijns-chemotherapie bij ovariumcarcinoom (paclitaxel + cisplatine: meer dan 1050 patiënten); twee fase-III-onderzoeken op het gebied van de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom: één had betrekking op de combinatie met doxorubicine (paclitaxel + doxorubicine: 267 patiënten), een tweede had betrekking op de combinatie met trastuzumab (geplande subgroep analyse paclitaxel + trastuzumab: 188 patiënten) en twee fase III onderzoeken voor de behandeling van gevorderd NSCLC (paclitaxel + cisplatine: meer dan 360 patiënten) (zie rubriek 5.1).

Bij eerstelijnsbehandeling van ovariumcarcinoom met paclitaxel als 3 uur durend infuus, gevolgd door cisplatine, werden neurotoxiciteit, artralgie/myalgie en overgevoeligheid gemeld als frequenter en ernstiger dan bij patiënten die behandeld werden met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine. Beenmergdepressie bleek minder frequent en ernstig bij paclitaxel als 3 uur durend infuus gevolgd door cisplatine, vergeleken bij cyclofosfamide gevolgd door cisplatine.

Bij de eerstelijns-chemotherapie van gemetastaseerd mammacarcinoom werden neutropenie, anemie, perifere neuropathie, artralgie/myalgie, asthenie, koorts en diarree als meer frequent en ernstig gemeld wanneer paclitaxel (220 mg/m²) werd toegediend als 3 uur durend infuus 24 uur na doxorubicine (50 mg/m²) vergeleken met de standaard FAC-therapie (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclofosfamide 500 mg/m²). Misselijkheid en braken leken minder frequent en ernstig bij behandeling met paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicine (50 mg/m²) dan bij de standaard FAC-therapie. Het gebruik van corticosteroiden kan hebben bijgedragen aan de geringere frequentie en ernst van misselijkheid en braken in de paclitaxel/doxorubicine-arm.

Bij de toediening van paclitaxel als 3 uur durend infuus in combinatie met trastuzumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom werden de volgende bijwerkingen (ongeacht hun relatie met paclitaxel of trastuzumab) frequenter gerapporteerd dan bij de monotherapie van paclitaxel: hartfalen (8% vs. 1%), infectie (46% vs. 27%), rillingen (42% vs. 4%), koorts (47% vs. 23%), hoesten (42% vs. 22%), rash (39% vs. 18%), artralgie (37% vs. 21%), tachycardie (12% vs. 4%), diarree (45% vs. 30%), hypertonie (11% vs. 3%), epistaxis (18% vs. 4%), acne (11% vs. 3%), herpes simplex (12% vs. 3%), onopzettelijke verwonding (13% vs. 3%), slapeloosheid (25% vs. 13%), rhinitis (22% vs. 5%), sinusitis (21% vs. 7%), en reactie op de injectieplaats (7% vs. 1%).

Enkele van deze frequentieverschillen kunnen het gevolg zijn van het toegenomen aantal en de langere duur van de behandelingen met de combinatie paclitaxel/trastuzumab vs. de monotherapie met paclitaxel. Ernstige bijwerkingen werden in gelijke mate gemeld voor paclitaxel/trastuzumab en de monotherapie met paclitaxel.

Wanneer doxorubicine werd toegediend in combinatie met paclitaxel bij gemetastaseerd mammacarcinoom, werden **contractiele afwijkingen van het hart** ($\geq 20\%$ verlaging van de linker ventriculaire ejectiefractie LVEF) waargenomen bij 15% van de patiënten vs. 10% bij de standaard FAC-behandeling. **Decompensatio cordis** werd waargenomen bij <1% van zowel de paclitaxel/doxorubicine-arm als de standaard FAC-arm. Toediening van trastuzumab in combinatie met paclitaxel bij patiënten die eerder werden behandeld met anthracyclinen resulteerde in een verhoogde frequentie en ernst van **cardiale disfunctie**, vergeleken met patiënten die paclitaxelmonotherapie kregen (NYHA Klasse I/II 10% vs. 0%; NYHA Klasse III/IV 2% vs. 1%), en een relatie met overlijden bestond zelden (zie trastuzumab: Samenvatting van de Productkenmerken). In alle, met uitzondering van deze zeldzame, gevallen reageerden de patiënten gunstig op geschikte medische behandeling.

Bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie kregen, is **bestralingspneumonitis** gemeld.

AIDS-gerelateerd kaposisarcroom

Behalve wat de hematologische en hepatische bijwerkingen betreft (zie hieronder) zijn de frequentie en ernst van de bijwerkingen over het algemeen gelijk bij KS-patiënten en patiënten die werden behandeld met paclitaxelmonotherapie voor andere solide tumoren, gebaseerd op een klinisch onderzoek van 107 patiënten.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Beenmergdepressie was de voornaamste dosisbeperkende toxiciteit. Neutropenie is de belangrijkste hematologische toxiciteit. Tijdens de eerste behandelingskuur kwam bij 20% van de patiënten ernstige neutropenie voor (<500 cellen/mm³). Tijdens de gehele behandelingsperiode werd ernstige neutropenie waargenomen bij 39% van de patiënten. Neutropenie was aanwezig gedurende > 7 dagen bij 41% en gedurende 30-35 dagen bij 8% van de patiënten. De

aandoening verdween bij alle gevolgde patiënten binnen 35 dagen. De incidentie van graad IV neutropenie gedurende 7 dagen bedroeg 22%.

Neutropene koorts in verband met paclitaxel werd gemeld bij 14% van de patiënten en bij 1,3% van de behandelingskuren. Er waren 3 septische episoden (2,8%) tijdens de behandeling met paclitaxel, gerelateerd aan dit geneesmiddel, die fataal bleken.

Trombocytopenie werd waargenomen bij 50% van de patiënten en was ernstig (<50.000 cellen/ mm^3) bij 9%. Bij slechts 14% was ten minste eenmaal tijdens de behandeling sprake van een daling van de bloedplaatjeswaarde <75.000 cellen/ mm^3 . Bloedingen gerelateerd aan paclitaxel werden gemeld bij $<3\%$ van de patiënten, maar deze episodes van bloedingen traden uitsluitend lokaal op.

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

Lever- en galaandoeningen: Van de patiënten ($> 50\%$ op proteaseremmers) met normale uitgangswaarden van de leverfunctie, vertoonde resp. 28%, 43% en 44% een stijging van de bilirubine, alkalische fosfatase en ASAT (SGOT). In 1% van elk van deze gevallen waren de stijgingen van deze parameters ernstig.

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 antidotum bekend voor overdosering van paclitaxel. 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. Overdoses bij pediatrische patiënten kunnen gepaard gaan met acute ethanolvergiftiging.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastica (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 microtubuline-netwerk dat essentieel is voor vitale tussenfase en cellulaire mitosefuncties. Bovendien induceert paclitaxel abnormale reeksen of bundels van microtubuli tijdens de gehele celcyclus en de vorming van meerdere centriolen of microtubuli tijdens de mitose.

Ovariumcarcinoom

In de eerstelijns-chemotherapie van ovariumcarcinoom werden de veiligheid en werkzaamheid van paclitaxel beoordeeld in twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken (vs. cyclofosfamide 750 mg/m^2 / cisplatine 75 mg/m^2). In de 'Intergroup trial' (BMS CA139-209) kregen meer dan 650 patiënten in stadium II_{b-c}, III of IV van primair ovariumcarcinoom een maximum van 9 kuren paclitaxel (175 mg/m^2 in 3 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m^2) of de controlemedicatie. Bij het tweede grote klinische onderzoek (GOG-111/BMS CA139-022) vond evaluatie plaats van maximaal 6 kuren met paclitaxel (135 mg/m^2 in 24 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m^2), of met de

controlemedicatie bij meer dan 400 patiënten met stadium III/IV primair ovariumcarcinoom, met een resttumor >1 cm na laparotomie of met metastasen op afstand. Hoewel de beide infusieschema's van paclitaxel niet rechtstreeks met elkaar werden vergeleken, vertoonden de patiënten die werden behandeld met paclitaxel in combinatie met cisplatine bij beide onderzoeken een significant hoger responspercentage, een langere tijd tot progressie en een langere overleving vergeleken met de standaardtherapie. Bij patiënten met gevorderd ovariumcarcinoom die werden behandeld met een infusie van 3 uur van paclitaxel/cisplatine werd een toegenomen neurotoxiciteit, artralgie/myalgie, maar een afgenomen beenmergdepressie waargenomen vergeleken met patiënten die cyclofosfamide/cisplatine kregen.

Mammacarcinoom

Bij de adjuvante behandeling van mammacarcinoom werden 3121 patiënten met mammacarcinoom en positieve oksellymfklieren behandeld met een adjuvante paclitaxeltherapie, of geen chemotherapie na vier kuren doxorubicine en cyclofosfamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). De mediane follow-up bedroeg 69 maanden. Over het geheel genomen vertoonden de paclitaxelpatiënten een significante verlaging van 18% van de recidiefkans vergeleken met de patiënten die alleen AC kregen ($p = 0,0014$), en een significante verlaging van 19% van het risico op overlijden ($p = 0,0044$) vergeleken met de patiënten die alleen AC kregen. De retrospectieve analyses tonen aan dat alle patiënten subgroepen hier baat bij hadden. Bij patiënten met hormoonreceptor-negatieve/onbekende tumoren was de verlaging in recidiefkans 28% (95% BI: 0,59-0,86). Bij de patiënten subgroep met hormoonreceptor-positieve tumoren was de verlaging van de recidiefkans 9% (95% BI: 0,78-1,07).

Bij dit onderzoek werd het effect van een verlengde AC-therapie na 4 kuren echter niet onderzocht. Op basis van dit onderzoek alleen kan niet worden uitgesloten dat de waargenomen effecten deels het gevolg zijn van het verschil in tijdsduur van de chemotherapie in de twee studiearmen (AC 4 kuren; AC + paclitaxel 8 kuren). Daarom moet de adjuvante behandeling met paclitaxel worden beschouwd als een alternatief voor verlengde AC-behandeling.

In het tweede grote klinische onderzoek met vergelijkbare opzet betreffende de adjuvante behandeling van mammacarcinoom met positieve oksellymfklieren, werden 3060 patiënten gerandomiseerd met of zonder vier kuren paclitaxel met een hogere dosis van 225 mg/m² na 4 kuren AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Bij een mediane follow-up van 64 maanden vertoonden de paclitaxelpatiënten een significante verlaging van 17% van de recidiefkans vergeleken met de patiënten die alleen AC kregen ($p = 0,006$); de behandeling met paclitaxel werd in verband gebracht met een verlaging van de kans op overlijden van 7% (95% BI: 0,78-1,12). Alle subgroep analyses waren in het voordeel van de paclitaxel-arm. Bij dit onderzoek vertoonden de patiënten met hormoonreceptor-positieve tumoren een verlaging van de recidiefkans van 23% (95% BI: 0,6-0,92); bij de patiënten subgroep met hormoonreceptor-negatieve tumoren was de verlaging van de recidiefkans 10% (95% BI: 0,7-1,11).

- Bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom werden de werkzaamheid en veiligheid van paclitaxel beoordeeld in twee belangrijke gerandomiseerde, gecontroleerde open-label fase-III-onderzoeken. In het eerste onderzoek (BMS CA139-278) werd de combinatie van een bolus doxorubicine (50 mg/m²) na 24 uur gevolgd door paclitaxel (220 mg/m² in een infuus van 3 uur) (AT) vergeleken met de standaard FAC-behandeling (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclofosfamide 500 mg/m²), beide toegediend om de drie weken gedurende 8 kuren. Aan dit gerandomiseerde onderzoek namen 267 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom deel, die niet eerder met chemotherapie waren behandeld of uitsluitend behandeld waren met chemotherapie zonder anthracycline in een adjuvante setting. De uitkomsten vertoonden een significant verschil in tijd tot progressie voor patiënten behandeld met AT vergeleken met de FAC-groep (8,2 vs. 6,2 maanden; $p = 0,029$). De mediane overleving vertoonde een voordeel voor paclitaxel/doxorubicine vs. FAC (23,0 vs. 18,3 maanden; $p = 0,004$). In de AT- en FAC-behandelingsarmen kreeg respectievelijk 44% en 48% follow-up chemotherapie waaronder taxanen in respectievelijk 7% en 50% van de gevallen. Het overall responspercentage was in de AT-arm ook significant hoger dan in de FAC-arm (68% vs. 55%). Een complete respons werd gezien bij 19% van de patiënten in de

paclitaxel/doxorubicine-arm vs. 8% van de patiënten in de FAC-arm. Alle uitkomsten wat betreft de werkzaamheid zijn vervolgens bevestigd d.m.v. een onafhankelijke blinde analyse.

- Bij het tweede belangrijke onderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van paclitaxel en Herceptin geëvalueerd in een geplande subgroep analyse (patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom die eerder adjuvante anthracyclinen kregen) van het onderzoek HO648g. De werkzaamheid van Herceptin in combinatie met paclitaxel bij patiënten zonder voorafgaande adjuvante therapie met anthracyclinen is niet aangetoond. Bij 188 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom en overexpressie van HER2 (2+ of 3+, immunohistochemisch bepaald) die eerder waren behandeld met anthracyclinen, werd de combinatie van trastuzumab (4 mg/kg oplaaddosis, vervolgens 2 mg/kg wekelijks) en paclitaxel (175 mg/m²) in een infuus van 3 uur om de drie weken vergeleken met paclitaxel als monotherapie (175 mg/m²) in een infuus van 3 uur om de drie weken. Paclitaxel werd om de drie weken toegediend gedurende ten minste zes kuren, terwijl trastuzumab wekelijks werd gegeven tot aan progressie van de ziekte. Het onderzoek toonde een significant voordeel aan voor de combinatie paclitaxel/trastuzumab m.b.t. de tijd tot progressie (6,9 vs. 3,0 maanden), responspercentage (41% vs. 17%), en de responsduur (10,5 vs. 4,5 maanden) vergeleken met paclitaxel als monotherapie. De meest significante toxiciteit die werd waargenomen bij de combinatie paclitaxel/trastuzumab was cardiale disfunctie (zie rubriek 4.8).

Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom

Bij de behandeling van gevorderd NSCLC werd paclitaxel 175 mg/m², gevolgd door cisplatine 80 mg/m², geëvalueerd in twee fase III onderzoeken (367 patiënten met paclitaxel bevattende doseringsschema's). Beide onderzoeken waren gerandomiseerd, één met als controlebehandeling cisplatine 100 mg/m², de andere met teniposide 100 mg/m² gevolgd door cisplatine 80 mg/m² als controlemedicatie (367 patiënten kregen de controlemedicatie). De uitkomsten van de onderzoeken waren vergelijkbaar. Bij het primaire eindpunt mortaliteit was er geen significant verschil tussen de groep met medicatie met o.a. paclitaxel en de controlegroep (mediane overleving 8,1 en 9,5 maanden bij de onderzoeks-medicatie met paclitaxel en 8,6 en 9,9 maanden bij de controlemedicatie). Voor progressievrije overleving was er eveneens geen significant verschil tussen de behandelingen. Er bleek evenwel een significant voordeel t.a.v. het responspercentage. De uitkomsten betreffende de kwaliteit van leven suggereren een voordeel voor de paclitaxel bevattende regimes ten aanzien van verlies van eetlust, maar een duidelijk bewijs voor de inferioriteit van paclitaxel bevattende regimes voor wat betreft perifere neuropathie ($p < 0,008$).

AIDS-gerelateerd kaposisarcinoom

Bij de behandeling van AIDS-gerelateerd KS werden de werkzaamheid en veiligheid van paclitaxel onderzocht in een niet-vergelijkend onderzoek bij patiënten met gevorderd KS, die voorheen met systemische chemotherapie waren behandeld. Het primaire eindpunt was de beste tumorrespons. Van de 107 patiënten waren er 63 resistent tegen liposomale anthracyclinen. Deze subgroep patiënten wordt gezien als de groep waarbij de grootste werkzaamheid werd geconstateerd. Het totale succespercentage (complete of gedeeltelijke respons) na 15 behandelingscycli was 57% (BI 44-70%) bij tegen liposomale anthracyclinen resistente patiënten. In meer dan de helft van de gevallen was de respons zichtbaar na de eerste drie behandelingscycli. Bij tegen liposomale anthracyclinen resistente patiënten was het aantal reacties vergelijkbaar bij patiënten die nog nooit met een proteaseremmer (55,6%) waren behandeld en bij diegenen die ten minste 2 maanden voorafgaand aan de behandeling met paclitaxel een proteaseremmer hadden gekregen (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

Absorptie

Na intraveneuze toediening vertoont paclitaxel een bifasische afname van de plasmaconcentraties. De farmacokinetische eigenschappen van paclitaxel werd bepaald na infusies gedurende 3 en 24 uur en

doses van 135 en 175 mg/m². Schattingen van de gemiddelde terminale halfwaardetijd varieerden van 3,0 tot 52,7 uur. De gemiddelde, niet compartimenteel 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, wat wees op extensieve extravasculaire distributie en/of weefselbinding. Bij de 3 uur durende infusie resulteerde het verhogen van de doses in niet-lineaire farmacokinetiek. Bij de dosisverhoging van 30%, van 135 mg/m² tot 175 mg/m², stegen de C_{max}- en AUC_∞-waarden respectievelijk met 75% en 81%.

Distributie

Na een intraveneuze dosis van 100 mg/m², gegeven als een 3 uur durende infusie aan 19 KS-patiënten, 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/uur/m² (variërend van 11-38) en het distributievolume 281 l/m² (variërend van 121-638). De terminale eliminatiehalfwaardetijd was gemiddeld 23,7 uur (variërend van 12-33).

De intra-patiënt-variabiliteit bij systemische blootstelling aan paclitaxel was minimaal. Na veelvuldige behandelingskuren waren er geen tekenen van accumulatie van paclitaxel.

In vitro onderzoek betreffende de binding aan humane serumeiwitten geeft aan dat 89-98% van het geneesmiddel gebonden wordt. De aanwezigheid van cimetidine, ranitidine, dexamethason of difenhydramine beïnvloedde de eiwitbinding van paclitaxel niet.

Biotransformatie

De uitscheiding van paclitaxel is bij de mens niet geheel duidelijk. De gemiddelde waarden voor cumulatieve terugwinning uit urine van onveranderd geneesmiddel variëren van 1,3 tot 12,6% van de dosis, wat 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 radioactief gemerkt paclitaxel werd een gemiddelde van 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 een nier- of leverfunctiestoornis op de uitscheiding van paclitaxel na een infuus van 3 uur is niet officieel onderzocht. De farmacokinetische parameters, verkregen van een patiënt onder hemodialyse die een 3 uur durende infusie van paclitaxel 135 mg/m² kreeg toegediend, lagen binnen het bereik van de waarden die werden gevonden bij niet-gedialyseerde patiënten.

Eliminatie

In klinische onderzoeken waarin paclitaxel en doxorubicine tegelijk werden toegediend, waren de distributie en eliminatie van doxorubicine en zijn metabolieten verlengd. Als paclitaxel direct na doxorubicine werd gegeven was de totale plasmablootstelling aan doxorubicine 30% hoger dan bij een tijdsinterval van 24 uur tussen de geneesmiddelen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De carcinogeniciteit van paclitaxel is niet onderzocht. Op basis van de gepubliceerde literatuur is paclitaxel echter een potentieel carcinogene en genotoxische stof, gebaseerd op zijn farmacodynamisch werkingsmechanisme. Paclitaxel is bij zoogdierproeven zowel *in vitro* als *in vivo* mutageen gebleken.

Paclitaxel bleek bovendien bij onderzoek met konijnen zowel embryotoxisch als foetotoxisch te zijn en bij onderzoek met ratten de fertiliteit te verlagen. Paclitaxel wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol, watervrij

Polyoxyl-35-ricinusolie (macrogolglycerol ricinoleaat 35)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Polyoxyl-35-ricinusolie kan leiden tot DEHP (di-(2-ethylhexyl)ftalaat)-lekkage uit geplastificeerde polyvinylchloride- (PVC)-verpakkingen, die toeneemt bij langdurigere blootstelling en bij hogere concentraties. Daarom dient bereiding, opslag en toediening van verdunde paclitaxel-oplossingen te geschieden met gebruikmaking van PVC-vrij materiaal.

Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen worden vermengd, behalve die in rubriek 6.6 worden genoemd.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon:

24 maanden

Na opening, onverdund

De chemische en fysische stabiliteit na opening is aangetoond gedurende 28 dagen bij 25°C na meerdere naaldinvoeringen en product onttrekkingen. Vanuit microbiologisch oogpunt kan het product na opening maximaal 28 dagen lang bij 25°C worden bewaard. Andere bewaartijden en -condities na opening vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit na opening van de oplossing die bereid is voor infusie, is aangetoond gedurende 7 dagen bij 5°C en bij 25°C indien verdund in 5% dextroseoplossing, en gedurende 14 dagen indien verdund in 0,9% natriumchloride voor injectie. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het product wordt toegediend. Normaalgesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar de injectieflacon in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.

Bevriezing heeft geen negatieve invloed op de ongeopende injectieflacons.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacons (afgesloten met omniflex plus rubberen stop en verzegeld met een afneembare aluminium flip-off zegel) die 30 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg of 600 mg paclitaxel bevatten in respectievelijk 5 ml, 16,7 ml 25 ml, 50 ml of 100 ml oplossing.

De injectieflacons zijn apart verpakt in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering

Hanteren: Zoals met alle neoplastische stoffen het geval is, dient paclitaxel met voorzichtigheid te worden gehanteerd. De oplossing dient te worden verdund onder aseptische omstandigheden door daartoe opgeleid personeel, in een daarvoor bestemde ruimte. Draag adequate beschermende handschoenen. Er moeten voorzorgsmaatregelen worden getroffen om contact met de huid en slijmvliezen te voorkomen. Bij contact met de huid dient de plek met water en zeep gewassen te worden. Na blootstelling aan de huid zijn tinteling, brandend gevoel en roodheid waargenomen. Bij contact met de slijmvliezen moeten deze grondig met water worden gespoeld. Na inhalatie zijn dyspneu, pijn op de borst, een brandende keel en misselijkheid gemeld. Als ongeopende injectieflacons worden gekoeld kan een neerslag ontstaan, die vanzelf of na licht schudden weer oplost bij kamertemperatuur. De kwaliteit van het product wordt er niet door beïnvloed. Als de oplossing troebel blijft of als er een onoplosbaar bezinksel ontstaat, dient de injectieflacon te worden vernietigd. Na veelvuldig aanprikken en opzuigen van het product blijven de injectieflacons microbiologisch, chemisch en fysisch stabiel gedurende 28 dagen bij 25°C. Andere bewaartijden en -condities na opening vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. De Chemo-Dispensing Pin of een dergelijk hulpmiddel met scherpe punten mag niet worden gebruikt omdat hierdoor de stop van de injectieflacon kan inklappen, waardoor verlies van steriliteit kan optreden.

Bereiding van de oplossing voor infusie: Voorafgaand aan infusie moet Paclitaxel Accord, concentraat voor oplossing voor infusie worden verdund met behulp van aseptische technieken in 0,9% natriumchloride voor injectie of 5% dextrose voor injectie, of 5% dextrose en 0,9% natriumchloride voor injectie, of 5% dextrose in Ringer-oplossing voor injectie, tot een eindconcentratie van 0,3 tot 1,2 mg/ml.

Chemische en fysische stabiliteit na opening van de oplossing die bereid is voor infusie, is aangetoond gedurende 7 dagen bij 5°C en bij 25°C indien verdund in 5% dextroseoplossing, en gedurende 14 dagen indien verdund in 0,9% natriumchloride voor injectie. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

Na verdunning is de oplossing slechts bestemd voor éénmalig gebruik.

Bij de bereiding kunnen oplossingen enige sluiering vertonen, die wordt toegeschreven aan de formulering van het oplosmiddel en die door filtratie niet kan worden verholpen. Paclitaxel Accord 6 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie dient te worden toegediend via een in-lijnfilter met microporeus-membraan $\leq 0,22 \mu\text{m}$ poriediameter. Na gesimuleerde infusie door een i.v.-katheter voorzien van een in-lijnfilter werd geen significant verlies van de werkzaamheid vastgesteld.

In zeldzame gevallen ontstond een neerslag tijdens de infusie van paclitaxel, meestal tegen het einde van een 24 uur durende infusieperiode. Hoewel de oorzaak van deze neerslag niet is opgehelderd, bestaat er waarschijnlijk een verband met oververzadiging van de verdunde oplossing. Om het risico van neerslag te verminderen, moet paclitaxel zo spoedig mogelijk na verdunning worden gebruikt. Overmatig bewegen, vibreren of schudden moet worden vermeden. De infusieapparatuur dient vóór gebruik grondig te worden doorgespoeld. Tijdens de infusie moet de oplossing regelmatig visueel worden geïnspecteerd, en bij aanwezige neerslag moet de infusie 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 verdunde paclitaxel-oplossingen te worden bewaard in PVC-vrije flessen (glazen of van polypropyleen) of plastic zakken (polypropyleen, polyolefine) en te worden toegediend via polyethyleen-gecoate toedieningssets. Het

gebruik van filterhulpmiddelen (bijv. IVEX-2) die voorzien zijn van in- en/of uitlaatstukjes van geplastificeerde PVC-slangen, heeft niet geresulteerd in significant vrijkomen van DEHP.

Verwijdering: Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies m.b.t. bescherming voor de bereiding van Paclitaxel voor oplossing voor infusie

1. Het gebruik van een veiligheidsmasker, beschermingshandschoenen en –jas is noodzakelijk. Als er geen veiligheidsmasker beschikbaar is, dient een mondkapje en veiligheidsbril te worden gebruikt.
2. Zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen dit product niet hanteren.
3. Geopende containers, zoals injectieflacons, infusieflessen en gebruikte canules, injectienaalden, katheters, buizen en resten van het cytostaticum moeten als gevaarlijk afval worden beschouwd en worden vernietigd in navolging van de plaatselijke vereisten voor de hantering van GEVAARLIJK AFVAL.
4. Volg de instructies hieronder in geval van morsen: - draag beschermende kleding – gebroken glas moet worden verzameld en in een container voor GEVAARLIJK AFVAL worden geplaatst – besmette oppervlakken moeten goed worden gespoeld met grote hoeveelheden koud water – de afgespoelde oppervlakken moeten dan zorgvuldig worden afgedroogd. De materialen waarmee de oppervlakken zijn afgedroogd, moeten worden vernietigd als GEVAARLIJK AFVAL.
5. Als Paclitaxel Accord, concentraat voor oplossing voor infusie in contact komt met de huid, dient u de huid met een ruime hoeveelheid stromend water af te spoelen en daarna met water en zeep te wassen. Indien het middel in contact komt met de slijmvliezen, dienen deze grondig met water te worden gespoeld. Als u ongemak ondervindt, dient u een arts te raadplegen.
6. Als Paclitaxel Accord, concentraat voor oplossing voor infusie in contact komt met de ogen, dient u ze met een ruime hoeveelheid koud water grondig uit te spoelen. Neem onmiddellijk contact op met een oogarts.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 102965

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 augustus 2010

Datum van de laatste verlenging: 31 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 t/m 4.9 en 5.1 t/m 5.3: 17 augustus 2023