

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paclitaxin 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 30 mg paclitaxel.

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

Elke injectieflacon van 25 ml bevat 150 mg paclitaxel.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 300 mg paclitaxel.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 2 g alcohol.

Elke injectieflacon van 16,7 ml bevat 7 g alcohol.

Elke injectieflacon van 25 ml bevat 10 g alcohol.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 20 g alcohol.

Dit komt overeen met 396 mg/ml concentraat.

Macrogolglycerol ricinoleaat: 527 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze of lichtgele viskeuze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paclitaxin 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

Ovariumcarcinoom

In de eerstelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom is Paclitaxin bestemd voor de behandeling van patiënten met gevorderd ovariumcarcinoom of met een resttumor (>1 cm) na laparotomie, in combinatie met cisplatine.

In de tweedelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom is Paclitaxin bestemd voor de behandeling van gemetastaseerd ovariumcarcinoom na het falen van standaard, platina-bevattende therapie.

Mammacarcinoom

Als adjuvante behandeling is Paclitaxin bestemd voor de behandeling van patiënten met klierpositief mammacarcinoom aansluitend op behandeling met antracycline en cyclofosfamide (AC). Adjuvante behandeling met Paclitaxin dient beschouwd te worden als een alternatief voor verlengde AC therapie.

Paclitaxin is bestemd voor de initiële behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom, in combinatie met een antracycline bij patiënten voor wie antracycline therapie geschikt is, of in combinatie met trastuzumab bij patiënten bij wie met behulp van de immunochemische bepalingsmethode overexpressie van de menselijke epidermale groeifactorreceptor 2 (HER-2) op 3+ niveau is vastgesteld en waarvoor een antracycline niet geschikt is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Als monotherapie is Paclitaxin bestemd voor de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom bij patiënten die niet reageren op, of niet in aanmerking komen voor, standaard antracycline-bevattende therapie.

Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom

Paclitaxin, in combinatie met cisplatine, is bestemd voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom bij patiënten die niet in aanmerking komen voor potentieel curatieve chirurgie en/of radiotherapie.

AIDS-gerelateerd Kaposi-sarcoom

Paclitaxin is bestemd voor de behandeling van patiënten met gevorderd, aan AIDS gerelateerd, Kaposi-sarcoom (KS) waarbij een eerdere behandeling met een liposomaal antracycline gefaald heeft.

Beperkte doeltreffendheidsgegevens ondersteunen deze indicatie, een samenvatting van de relevante studies is opgenomen in rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Alle patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling met Paclitaxin een premedicatie ontvangen van corticosteroïden, antihistaminica en H₂-antagonisten, bijv.

Geneesmiddel	Dosering	Toediening vóór Paclitaxin
dexamethason	20 mg oraal* of i.v.	Voor orale toediening: ongeveer 12 tot 6 uur Voor IV toediening: 30 tot 60 minuten
difenhydramine**	50 mg i.v.	30 tot 60 minuten
cimetidine of ranitidine	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 tot 60 minuten

*8-20 mg bij KS patiënten

**of een equivalente hoeveelheid antihistamine, bijv. chloorfeniramine 10 mg IV

Aangepaste ondersteunende geneesmiddelen moeten snel beschikbaar zijn in geval van ernstige overgevoeligheidsreacties.

Eerstelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom

Hoewel andere doseringen in onderzoek zijn, wordt een combinatiebehandeling van paclitaxel en cisplatine geadviseerd. Afhankelijk van de infusieduur worden twee doseringen van paclitaxel

geadviseerd: paclitaxel 175 mg/m², intraveneus toegediend gedurende drie uur, gevolgd door cisplatine met een dosis van 75 mg/m² elke drie weken of paclitaxel 135 mg/m², intraveneus toegediend gedurende 24 uur, 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 dosering van paclitaxel bedraagt 175 mg/m², toegediend over een periode van 3 uur met een interval van drie weken tussen de kuren.

Adjuvante chemotherapie van mammacarcinoom

De aanbevolen dosering van paclitaxel bedraagt 175 mg/m², toegediend over een periode van 3 uur elke 3 weken gedurende 4 kuren aansluitend op AC therapie.

Eerstelijns chemotherapie van mammacarcinoom

Indien gebruikt in combinatie met doxorubicine (50 mg/m²), dient paclitaxel 24 uur na doxorubicine te worden toegediend. De aanbevolen dosering paclitaxel is 220 mg/m² intraveneus toegediend over een periode van 3 uur met een interval van 3 weken tussen de kuren (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Bij gebruik in combinatie met trastuzumab is de aanbevolen dosis paclitaxel 175 mg/m² intraveneus toegediend over een periode van 3 uur met een interval van 3 weken tussen de kuren (zie rubriek 5.1). Paclitaxel infusie kan gestart worden de dag na de eerste dosis trastuzumab of direct na de vervolgdosis trastuzumab, als de vorige dosis trastuzumab goed werd verdragen (voor gedetailleerde dosering, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van trastuzumab).

Tweedelijns chemotherapie van mammacarcinoom

De aanbevolen dosis paclitaxel is 175 mg/m² toegediend over een periode van 3 uur met een interval van 3 weken tussen de kuren.

Behandeling van gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom

De aanbevolen dosering van paclitaxel bedraagt 175 mg/m², toegediend over een periode van 3 uur, gevolgd door cisplatine 80 mg/m², met een interval van 3 weken tussen de kuren.

Behandeling van AIDS-gerelateerde KS

De aanbevolen dosering paclitaxel bedraagt 100 mg/m² toegediend als een 3-uur durend intraveneus infuus elke 2 weken.

Vervolgdoseringen van paclitaxel dienen toegediend te worden op geleide van de individuele tolerantie van de patiënt.

Paclitaxin-toediening dient niet te worden herhaald totdat het aantal neutrofiele granulocyten $\geq 1.000/\text{mm}^3$ en het aantal trombocyten $\geq 75.000/\text{mm}^3$ is. Bij patiënten, die ernstige neutropenie (neutrofiele granulocyten $< 500/\text{mm}^3$ voor ≥ 7 dagen) of ernstige perifere neuropathie of mucositis (graad 3 of erger) ondervinden, dienen de doseringen met 25% tot 75 mg/m² voor latere kuren te worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling:

Gemetastaseerd mammacarcinoom (MBC), ovariumcarcinoom (MOC) en niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)

De kuren van paclitaxel mogen niet herhaald worden tot het aantal neutrofielen minstens 1.500 cellen/mm³ en het aantal plaatjes minstens 100.000 cellen/mm³ bedraagt. Bij patiënten die ernstige neutropenie (neutrofielen < 500 cellen/mm³ gedurende een week of langer) of ernstige perifere

neuropathie vertonen tijdens de behandeling met paclitaxel, dient de dosering met 20% (NSCLC en eerstelijnsbehandeling van ovariumcarcinoom) of 25% (MBC en MOC) verlaagd te worden voor latere kuren van paclitaxel. Bij patiënten die mucositis (graad 2 of erger) vertonen tijdens de behandeling met paclitaxel, dient de dosering met 25% verlaagd te worden voor latere kuren van paclitaxel.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met verminderde leverfunctie. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisaanpassingen aan te bevelen bij patiënten met een milde tot matig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie mogen niet met paclitaxel worden behandeld.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met verminderde nierfunctie en er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisaanbevelingen toe te laten.

Pediatrische patiënten

Paclitaxin is niet aangewezen voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar, bij gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

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

Paclitaxin dient intraveneus toegediend te worden door een in-line filter met een poriediameter $\leq 0,22 \mu\text{m}$ (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, vooral voor macrogolglycerol ricinoleaat (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

Lactatie (zie rubriek 4.6)

Patiënten die bij aanvang van de therapie een aantal neutrofiële granulocyten van $<1.500/\text{mm}^3$ ($<1.000/\text{mm}^3$ voor KS patiënten) hebben.

Patiënten met gelijktijdige, ernstige, ongecontroleerde, infecties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Paclitaxin dient toegediend te worden onder supervisie van een arts met ervaring in het gebruik van oncologische chemotherapeutica. Omdat er ernstige overgevoelighedsreacties kunnen optreden moet er voldoende ondersteunende apparatuur aanwezig zijn.

Gezien de mogelijkheid van extravasatie, is het raadzaam om de plaats van infusie goed te controleren op mogelijke infiltratie tijdens de toediening van het geneesmiddel.

De patiënten moeten systematisch premedicatie krijgen met corticosteroiden, antihistaminica en H₂ antagonist om ernstige overgevoeligheidsreacties te voorkomen (zie rubriek 4.2).

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

Overgevoeligheidsreacties

Significante overgevoeligheidsreacties gekenmerkt door dyspneu waarvoor bronchodilatoren zijn vereist en hypotensie waarvoor behandeling is vereist, angio-oedeem en veralgemeende urticaria traden op bij < 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 agressieve symptomatische therapie te worden ingesteld. De patiënt dient niet opnieuw aan het geneesmiddel te worden blootgesteld.

Mineure symptomen zoals flushing of huidreacties vereisen geen onderbreking van de behandeling.

De patiënten dienen strikt opgevolgd te worden tijdens de initiële behandelingscycli. Aangepaste ondersteunende behandelingen moeten snel beschikbaar zijn in geval van een ernstige overgevoeligheidsreactie.

Hematologie

Beenmergsuppressie (voornamelijk neutropenie) is de dosisbeperkende toxiciteit. Frequentie bepalingen van het aantal bloedcellen dienen te worden uitgevoerd. Patiënten dienen niet verder behandeld te worden totdat het aantal neutrofielen $\geq 1.500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.000/\text{mm}^3$ bij KS patiënten) en het aantal trombocyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($\geq 75.000/\text{mm}^3$ bij KS patiënten) bedraagt. In het klinisch onderzoek voor KS kreeg de meerderheid van de patiënten granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF).

Bij patiënten met ernstige neutropenie (< 500 cellen/ mm^3 gedurende 7 dagen of meer) tijdens een kuur paclitaxel of met neutropenische sepsis dient de dosering van paclitaxel verlaagd te worden voor latere kuren van paclitaxel (zie rubriek 4.2).

Mucositis

Matige tot ernstige mucositis is zeldzaam met de aanbevolen dosis en het aanbevolen schema van paclitaxel. Maar als een behandeling moet voortgezet worden in geval van matige of ernstige reacties, dient de dosering van paclitaxel verlaagd te worden voor latere kuren van paclitaxel (zie rubriek 4.2). Bij KS patiënten is ernstige mucositis zeldzaam. Als er ernstige reacties optreden, dient de dosering van paclitaxel met 25% verlaagd te worden.

Cardiale geleidingsstoornissen en aritmieën

Ernstige cardiale geleidingsstoornissen zijn zelden gerapporteerd voor Paclitaxin monotherapie. Er werden lichte veranderingen in het elektrocardiogram waargenomen tijdens de toediening van paclitaxel.

Cardiale monitoring wordt niet aanbevolen behalve bij patiënten met ernstige geleidingsstoornissen of aritmieën. Indien patiënten belangrijke geleidingsstoornissen of aritmieën ontwikkelen tijdens Paclitaxin toediening dan dient geschikte behandeling te worden gegeven en continue hartbewaking ingesteld te worden gedurende de vervolgbehandeling met Paclitaxin. Hypotensie, hypertensie en bradycardie zijn gezien tijdens Paclitaxin toediening; patiënten zijn gewoonlijk asymptomatisch en hebben geen behandeling nodig. In ernstige gevallen kan het nodig zijn om de paclitaxel infusies te onderbreken of te stoppen, dit ter beoordeling van de behandelend arts. Bovendien werden in MBC en MOC studies met paclitaxel tachycardie, palpitate en syncope waargenomen. Daarom wordt frequente controle van de

vitale functies, met name gedurende het eerste uur van het Paclitaxin-infuus aangeraden. Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen werden vaker gezien bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom dan bij borst- of ovariumcarcinoom.

In de MBC en MOC studies hadden in totaal 2 patiënten Graad 4 congestieve hartinsufficiëntie. Eén enkel geval van hartfalen gerelateerd aan paclitaxel werd gezien tijdens het AIDS-KS klinisch onderzoek.

Wanneer Paclitaxin wordt gebruikt in combinatie met doxorubicine of trastuzumab bij de initiële behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom, dient er speciale aandacht te worden besteed aan de controle van de hartfunctie. Als patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Paclitaxin in deze combinaties, moeten ze een basis hartonderzoek (anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, echocardiogram en/of MUGA (Multiple Gated Acquisition) scan) ondergaan. De hartfunctie moet tijdens de behandeling verder gecontroleerd worden (bijv. elke drie maanden). Controle kan helpen om patiënten te identificeren van wie de hartfunctie achteruit gaat en de behandelende arts dient de cumulatieve dosis (mg/m^2) van het toegediend antracycline zorgvuldig te beoordelen voor het maken van beslissingen over de frequentie van controle van de ventriculaire functie. Wanneer de controles een verslechtering aangeven van de hartfunctie, zelfs asymptomatisch, dient de behandelende arts de klinische voordelen van verdere therapie zorgvuldig af te wegen tegen de mogelijkheid voor het veroorzaken van hartschade, waaronder potentieel irreversibele schade. Wanneer verdere behandeling plaatsvindt, dient de hartfunctie met hogere frequentie te worden gecontroleerd (bijv. elke 1-2 cycli). Voor meer details zie de Samenvatting van de Productkenmerken van trastuzumab of doxorubicine.

Neuropathie

Hoewel perifere neuropathie vaak voorkomt, ontwikkelen er zich zelden ernstige symptomen. In ernstige gevallen wordt een dosisverlaging van 20% (25% voor KS patiënten) voor alle latere kuren van paclitaxel aanbevolen. Bij NSCLC patiënten en bij patiënten met ovariumcarcinoom die in eerste lijn werden behandeld, leidde de toediening van paclitaxel als een infusie gedurende drie uur in combinatie met cisplatine, tot een hogere incidentie van ernstige neurotoxiciteit dan paclitaxel en cyclofosfamide in monotherapie, gevolgd door cisplatine.

Verminderde leverfunctie

Patiënten met verminderde leverfunctie kunnen een verhoogd risico hebben op toxiciteit, met name graad III-IV beenmergsuppressie. Er is geen bewijs dat de toxiciteit van Paclitaxin verhoogd is bij een 3-uurs infuus bij patiënten met licht abnormale leverfunctie. Wanneer Paclitaxin via een langer durende infusie wordt gegeven kan een toegenomen beenmergremming worden waargenomen bij patiënten met matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden op ernstige beenmergsuppressie (zie rubriek 4.2). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisaanpassingen aan te bevelen bij patiënten met een milde tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens bekend van patiënten met ernstige cholestase bij aanvang van de therapie. Patiënten met ernstig verminderde leverfunctie mogen niet met paclitaxel worden behandeld.

Gastro-intestinaal

Pseudomembraneuze colitis is zelden gerapporteerd en betrof ook gevallen waarbij patiënten waren betrokken, die niet gelijktijdig met antibiotica werden behandeld. Deze reactie dient in overweging te worden genomen bij de differentiaaldiagnose van gevallen van ernstige of persisterende diarree gedurende of kort na de behandeling met paclitaxel.

Andere

Aangezien Paclitaxin ethanol (396 mg/ml) bevat, moet aandacht worden geschonken aan mogelijke

CZS en andere effecten.

Bijzondere voorzorg moet in acht worden genomen om de intra-arteriële toediening van paclitaxel te vermijden, aangezien in dierstudies waarin de lokale tolerantie werd getest, ernstige weefselreacties werden waargenomen na intra-arteriële toediening.

Paclitaxin kan, vooral in combinatie met bestraling van de long, onafhankelijk van de chronologische volgorde, bijdragen tot ontwikkeling van interstitiële pneumonitis.

Paclitaxel bleek teratogeen, embryotoxisch en mutageen te zijn in vele experimentele systemen. Bijgevolg moeten mannen en vrouwen op geslachtsrijpe leeftijd, en/of hun partners, contraceptiva gebruiken gedurende minstens 6 maanden na de behandeling met paclitaxel. Bij KS patiënten is *ernstige mucositis* zeldzaam. Als er ernstige reacties optreden, dient de dosering van paclitaxel met 25% verlaagd te worden.

Hulpstoffen

Ethanol

Dit middel bevat 49,5% v/v ethanol (alcohol).

Toediening van een dosis van 220 mg/m² van dit geneesmiddel aan een volwassene van 70 kg zou leiden tot blootstelling aan 373 mg/kg ethanol, wat een stijging van de alcoholconcentratie in het bloed (BAC) met ongeveer 62 mg/100 ml kan veroorzaken.

Ter vergelijking: voor een volwassene die een glas wijn of 500 ml bier drinkt, zal de BAC waarschijnlijk ongeveer 50 mg/100 ml bedragen.

De hoeveelheid alcohol in dit middel kan invloed hebben op hoe goed u kunt autorijden of hoe goed u machines kunt bedienen. Dit komt omdat alcohol invloed heeft op uw beoordelingsvermogen en reactievermogen.

De alcohol in dit middel kan invloed hebben op hoe andere middelen werken (zie rubriek 4.5).

In aanmerking te nemen bij zwangere vrouwen. In aanmerking te nemen bij patiënten met epilepsie of leverproblemen en patiënten die aan alcohol verslaafd zijn.

Omdat dit geneesmiddel meestal traag over een tijdspanne van 3 of 24 uur wordt toegediend, kan het effect van alcohol eerder beperkt zijn.

Macrogolglycerol ricinoleaat

Paclitaxin bevat macrogolglycerol ricinoleaat, dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Formele klinische geneesmiddeleninteracties werden niet uitgevoerd met paclitaxel.

De aanbevolen methode om paclitaxel toe te dienen bij de eerstelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom is om paclitaxel vóór cisplatine te geven. Indien paclitaxel vóór cisplatine wordt gegeven is het veiligheidsprofiel gelijk aan het profiel van paclitaxel monotherapie. Wanneer paclitaxel na cisplatine werd gegeven, vertoonden patiënten een meer uitgesproken beenmergremming en een

vermindering van de paclitaxelklaring met ongeveer 20%. Patiënten die worden behandeld met paclitaxel en cisplatin kunnen een verhoogd risico hebben voor nierfalen in vergelijking met cisplatine monotherapie bij gynaecologische kankers.

Omdat de eliminatie van doxorubicine en zijn actieve metabolieten verlaagd kan zijn wanneer paclitaxel en doxorubicine dicht op elkaar worden toegediend, moet paclitaxel bij de initiële behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom 24 uur na doxorubicine worden toegediend (zie rubriek 5.2).

Het metabolisme van paclitaxel wordt gedeeltelijk gekatalyseerd door cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C8 en CYP3A4 (zie rubriek 5.2). 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. 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.

Uit klinische onderzoeken is gebleken dat het door CYP2C8 gemedieerde metabolisme van paclitaxel naar 6 α -hydroxypaclitaxel de voornaamste metabole route bij mensen is. Gelijktijdige toediening van ketoconazol, een bekende krachtige remmer van CYP3A4, remt de eliminatie van paclitaxel bij patiënten niet. Daarom kunnen beide geneesmiddelen samen worden toegediend zonder dosisaanpassing.

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

Onderzoeken bij KS-patiënten, die gelijktijdig paclitaxel en verscheidene andere geneesmiddelen gebruikten, geven aan dat de systemische klaring van paclitaxel significant lager was in de aanwezigheid van nelfinavir en ritonavir ($p < 0,05$), maar niet van indinavir. Er is onvoldoende informatie beschikbaar betreffende de interacties met andere proteaseremmers. Bijgevolg moet paclitaxel met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met proteaseremmers.

Vaccinatie met een levend vaccin bij een patiënt die paclitaxel gebruikt, kan leiden tot ernstige infectie. De antilichaamrespons van de patiënt op vaccins kan verminderd zijn. Immunisatie met levende virusvaccins dient daarom tijdens therapie te worden vermeden. Het is raadzaam om na beëindiging van de chemotherapie levende virusvaccins te vermijden en niet eerder dan 3 maanden na de laatste dosis chemotherapie te vaccineren. Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden en het advies van een individuele specialist dient te 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.

Omdat dit geneesmiddel ethanol bevat, kunnen er interacties optreden met andere geneesmiddelen. Daarom moet bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen worden gecontroleerd of er interacties zijn met ethanol.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten, kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij jonge kinderen met een lage of onvolgroeide stofwisselingscapaciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Paclitaxel in een intraveneuze dosis van 0.6 mg/kg/dag gaf aanleiding tot reproductieve toxiciteit en toxiciteit op het vlak van de foetale ontwikkeling bij ratten. Paclitaxin bleek bij konijnen zowel embryotoxisch als foetotoxisch te zijn en verminderde de vruchtbaarheid bij ratten. Er is geen adequate informatie over het gebruik van Paclitaxin bij zwangere vrouwen. Zoals met andere cytostatica kan Paclitaxin schade toebrengen aan de foetus. Bijgevolg mag paclitaxel niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap behalve in geval van absolute noodzaak. Vrouwen dienen geadviseerd te worden tijdens de behandeling met Paclitaxin om effectieve contraceptiemethoden te gebruiken om te vermijden zwanger te raken en hun behandelend arts onmiddellijk te waarschuwen indien dit toch gebeurt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of paclitaxel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Paclitaxin is gecontra-indiceerd tijdens de lactatie (zie rubriek 4.3). Borstvoeding dient gestaakt te worden gedurende de behandeling.

Vruchtbaarheid

Mannelijke patiënten moeten advies vragen over het invriezen van sperma voordat ze behandeld worden met paclitaxel vanwege mogelijke onvruchtbaarheid.

Vrouwen en mannen in de vruchtbare leeftijd en/of hun partners dienen gedurende ten minste 6 maanden na de behandeling met paclitaxel contraceptiva te gebruiken.

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

Paclitaxin heeft geen invloed op het vermogen om te rijden en machines te gebruiken. Echter, het dient opgemerkt dat dit geneesmiddel alcohol bevat. (zie rubrieken 4.4 en 6.1).

4.8 Bijwerkingen

Tenzij anders aangegeven, verwijst de volgende bespreking naar de databank met bijwerkingen van 812 patiënten met vaste tumoren die in klinische studies met Paclitaxin monotherapie werden behandeld. Omdat de KS populatie erg specifiek is, is deze aan het eind van deze rubriek apart beschreven op basis van een klinisch onderzoek bij 107 patiënten.

Tenzij anders vermeld, is de frequentie en ernst van de bijwerkingen over het algemeen hetzelfde bij patiënten die Paclitaxin krijgen voor de behandeling van ovarium-, borst- of niet-kleincellig longcarcinoom. Geen van de geobserveerde bijwerkingen werden duidelijk door 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 vierendertig procent 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 frequent optredende bijwerking was **beenmergsuppressie**. Ernstige neutropenie (<500 cellen/mm³) trad op in 28% van de patiënten, maar werd niet geassocieerd met febrile episoden. Bij slechts 1% van de patiënten trad ernstige neutropenie op gedurende ≥ 7 dagen. **Trombocytopenie**

werd bij 11% van de patiënten gemeld. Bij 3% van de patiënten werd tijdens studies ten minste éénmaal een trombocytenaantal van $<50.000/\text{mm}^3$ gemeten. **Anemie** werd bij 64% van de patiënten waargenomen maar was slechts bij 6% van de patiënten ernstig ($\text{Hb} < 5 \text{ mmol/l}$). De incidentie en ernst van de anemie is gerelateerd aan het hemoglobinegehalte bij aanvang van de therapie.

Neurotoxiciteit, voornamelijk **perifere neuropathie**, bleek meer frequent en ernstiger met een drie uren infusie van 175 mg/m^2 (85% neurotoxiciteit, 15% ernstig) dan met een 24 uren infusie van 135 mg/m^2 (25% perifere neuropathie, 3% ernstig) indien Paclitaxin werd gecombineerd met cisplatine. Bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom en in patiënten met ovariumcarcinoom behandeld met Paclitaxin gedurende 3 uur gevolgd door cisplatine lijkt er een toename te zijn in de incidentie van ernstige neurotoxiciteit. Perifere neuropathie kan optreden tijdens de eerste kuur en kan verergeren na toenemende blootstelling aan Paclitaxin. Bovendien is aangetoond dat neuropathieën kunnen aanhouden tot meer dan 6 maanden na stopzetting van paclitaxel. Perifere neuropathie was in enkele gevallen de aanleiding tot staken van de Paclitaxin-behandeling. Sensorische symptomen verbeterden of verdwenen meestal binnen een paar maanden na beëindiging van de Paclitaxin-therapie. Reeds aanwezige neuropathie als gevolg van voorgaande medicatie, is geen contra-indicatie voor Paclitaxin.

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

Reacties op de plaats van de injectie tijdens intraveneuze toediening kan leiden tot gelokaliseerd oedeem, pijn, roodheid en verharding; extravasatie kan soms resulteren in cellulitis. Vervellen en/of schilfering van de huid is gemeld, soms gerelateerd aan extravasatie. Huidverkleuring kan ook optreden. Bij het toedienen van Paclitaxin op een andere plaats is het opnieuw optreden van huidreacties op de plaats van een eerdere extravasatie (zgn. "Recall") zelden gemeld. Een specifieke behandeling voor extravasatie is onbekend op dit moment.

In sommige gevallen traden reacties op de plaats van de injectie op tijdens langdurige infusie of vertraagd na een week tot 10 dagen.

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

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

De tabel hieronder geeft een opsomming van bijwerkingen onafhankelijk van de ernst gebaseerd op de bevindingen van Paclitaxin in monotherapie toegediend als een drie uren infusie bij gemetastaseerde ziekte (286 patiënten behandeld in paclitaxel klinische studies en 812 patiënten behandeld andere in klinische studies) en bijwerkingen uit postmarketingervaring*. De laatste kunnen worden toegeschreven aan paclitaxel ongeacht het behandelingsregime.

De frequentie van de hieronder genoemde bijwerkingen is gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak:	Infectie (voornamelijk urineweginfecties of infecties van de bovenste luchtwegen waaronder herpes

	Vaak Soms Zelden	simplex, orale candidiasis, faryngitis, rhinitis), inclusief gevallen met fatale afloop Griepachtig syndroom Ernstige infectie, septische shock Sepsis*, longontsteking*, peritonitis*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Beenmergsuppressie, ernstige neutropenie, anemie, trombocytopenie, ernstige leukopenie Neutropenische koorts Ernstige anemie Neutropene koorts* Acute myeloïde leukemie*, myelodysplastisch syndroom*
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak Soms Zelden Zeer zelden	Milde overgevoeligheidsreacties (voornamelijk roodheid en huiduitslag) (Vertraagde) overgevoeligheid, significante overgevoeligheidsreacties die behandeling behoeven (bijv. hypotensie, angioneurotisch oedeem, respiratoire problemen, gegeneraliseerde urticaria, koude rillingen, rugpijn, pijn op de borst, tachycardie, buikpijn, pijn in de extremiteiten, diaforese en hypertensie) Anafylactische reacties* Anafylactische shock* (waaronder fatale overgevoeligheid)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak Soms Niet bekend	Anorexia* Gewichtstoename, gewichtsverlies Tumorlyssyndroom*
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Confusionele toestand*
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden	Neurotoxiciteit (voornamelijk: perifere neuropathie, die tot meer dan 6 maanden na stopzetting van paclitaxel kan aanhouden), paresthesie, somnolentie Depressie, ernstige neuropathie (vooral perifeer), zenuwachtigheid, insomnia, abnormale gedachten, hypokinesie, abnormale gang, hypo-esthesie, smaakstoornissen Motore neuropathie (met licht distale zwakheid als gevolg)* Perifere autonome neuropathie* (resultierend in paralytische ileus en orthostatische hypotensie), grand mal convulsies*, epileptische aanvallen*, encefalopathie*, duizeligheid*, ataxie*, hoofdpijn*
Oogaandoeningen	Soms Zeer zelden Niet bekend	Droge ogen, amblyopie, stoornissen van het gezichtsveld Oogzenuwaandoeningen en/of visusafwijkingen* (scotoma scintillans), vooral bij patiënten die hogere doses kregen dan geadviseerd Macula oedeem*, fotopsie*, glasvochttroebeling*, verhoogde traanvorming*

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Ototoxiciteit*, perceptiedoofheid*, tinnitus*, draaierigheid*
Hartaandoeningen	Vaak Soms Zelden Zeer zelden	Bradycardie, tachycardie, palpities, syncope Congestief hartfalen, myocardinfarct, AV-block en syncope, cardiomyopathie, asymptomatische ventriculaire tachycardie, tachycardie met bigeminie Hartfalen Atriumfibrilleren*, supraventriculaire tachycardie*
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak Soms Zeer zelden Niet bekend	Hypotensie, bloeding Vasodilatatie (flushing) Trombose, hypertensie, tromboflebitis Shock* Flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak Zelden Zeer zelden	Epistaxis Respiratoir falen*, pulmonaire embolie*, pulmonaire fibrose*, interstitiële pneumonie*, dyspneu*, pleurale effusie* Hoesten*, pulmonaire hypertensie*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden	Diarree, braken, nausea, mucositis, stomatitis, buikpijn Droge mond, mondulceratie, melaena, dyspepsie Intestinale obstructie*, intestinale perforatie*, ischemische colitis*, pancreatitis* Mesenterische trombose*, pseudomembraneuze colitis*, neutropenische colitis*, neutropene enterocolitis*, ascites*, oesofagitis*, constipatie*
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatische necrose*, hepatische encefalopathie* (beide met gemelde gevallen van fatale afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak Vaak Soms Zelden Zeer zelden Niet bekend	Alopecie Voorbijgaande en milde nagel- en huidveranderingen, droge huid, acne Veranderingen in nagelpigmentatie of verkleuring van het nagelbed Pruritus*, rash*, erytheem* Stevens-Johnsonsyndroom*, epidermale necrolyse*, erythema multiforme*, exfoliatieve dermatitis*, urticaria*, onycholysis* (patiënten in therapie moeten zonbescherming op handen en voeten dragen), folliculitis* Sclerodermie, syndroom van palmar-plantaire erythrodysesthesie*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Niet bekend	Artralgie, myalgie Botpijn, beenkrampen, myasthenie, rugpijn Systemische lupus erythematosus*
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Dysurie
Algemene aandoeningen	Zeer vaak	Pijn, oedeem waaronder perifeer oedeem en oedeem van het gelaat

toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de injectieplaats (waaronder lokaal oedeem, pijn, erytheem, induratie, gevoeligheid, verkleuring of zwelling van de huid, in geval van extravasatie, kunnen leiden tot cellulitis en huidfibrose en huidnecrose), borstpijn, rillingen,
	Zelden	Pyrexia*, dehydratie*, asthenie*, oedeem*, malaise*
	Niet bekend	Hyperhidrose*
Onderzoeken	Vaak	Ernstige verhogingen van transaminases AST (SGOT) en alkalische fosfatase
	Soms	Ernstige verhogingen van bilirubine
	Zelden	Toename van bloedcreatinine*

* Zoals gerapporteerd in het postmarketingonderzoek van paclitaxel.

Patiënten met mammacarcinoom ondervonden, bij adjuvante behandeling met paclitaxel volgend op AC, meer neurotoxiciteit, overgevoelighedsreacties, artralgie/myalgie, anemie, infectie, koorts, misselijkheid/braken en diarree dan patiënten die alleen AC therapie kregen. Echter, de frequentie van deze bijwerkingen kwam overeen met de frequentie van bijwerkingen bij gebruik van paclitaxel alleen, zoals hierboven beschreven.

Combinatietherapie

De volgende bespreking verwijst naar twee grote onderzoeken in eerstelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom (paclitaxel + cisplatine: meer dan 1050 patiënten); twee fase III onderzoeken bij de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom: één onderzoek in combinatie met doxorubicine (paclitaxel + doxorubicine: 267 patiënten), een tweede onderzoek naar 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).

Neurotoxiciteit, artralgie/myalgie en overgevoeligheid werden door patiënten behandeld met paclitaxel gevolgd door cisplatine beschreven als meer frequent en ernstiger dan door patiënten behandeld met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine, indien paclitaxel werd toegediend als een drie uren infuus voor de eerstelijns behandeling van ovariumcarcinoom. Myelosuppressie bleek minder frequent en ernstig te zijn met een drie uren infusie van paclitaxel gevolgd door cisplatine vergeleken met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine.

Bij de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom werden neutropenie, anemie, perifere neuropathie, artralgie/myalgie, asthenie, koorts en diarree vaker, en als zijnde ernstiger, gemeld wanneer paclitaxel (220 mg/m²) 24 uur na doxorubicine (50 mg/m²) werd toegediend als een 3-uren infuus 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 ernstig bij paclitaxel (220 mg/m²)/doxorubicine (50 mg/m²) in vergelijking met het standaard FAC-regime. Het gebruik van corticosteroiden kan bijgedragen hebben aan de lagere frequentie en ernst van misselijkheid en braken in de paclitaxel/doxorubicine arm.

Als paclitaxel werd toegediend als een 3-uren infuus in combinatie met trastuzumab voor de eerstelijns behandeling van patiënten met een mammacarcinoom werden de volgende bijwerkingen (ongeacht de relatie met paclitaxel of trastuzumab) vaker gemeld dan bij paclitaxel monotherapie: hartfalen (8% t.o.v.

1%), infectie (46% t.o.v. 27%), koude rillingen (42% t.o.v. 4%), koorts (47% t.o.v. 23%), hoest (42% t.o.v. 22%), huiduitslag (39% t.o.v. 18%), artralgie (37% t.o.v. 21%), tachycardie (12% t.o.v. 4%), diarree (45% t.o.v. 30%), hypertonie van de skeletspieren (11% t.o.v. 3%), epistaxis (18% t.o.v. 4%), acne (11% t.o.v. 3%), herpes simplex (12% t.o.v. 3%), verwonding door ongeval (13% t.o.v. 3%), slapeloosheid (25% t.o.v. 13%), rhinitis (22% t.o.v. 5%), sinusitis (21% t.o.v. 7%) en reacties op de plaats van injectie (7% t.o.v. 1%). Enkele van deze verschillen in incidentie kunnen te wijten zijn aan het toegenomen aantal en de duur van de behandelingen met de paclitaxel/trastuzumab combinatie t.o.v. paclitaxel monotherapie. Ernstige bijwerkingen werden even vaak gemeld voor paclitaxel/trastuzumab als voor paclitaxel monotherapie.

Wanneer doxorubicine in combinatie met paclitaxel werd toegediend bij gemetastaseerd mammacarcinoom, werden **afwijkingen in de hartcontractie** ($\geq 20\%$ afname van het linkerventrikel ejectiefraction) gezien bij 15% van de patiënten t.o.v. 10% bij het standaard FAC-regime. **Congestief hartfalen** werd gezien bij $< 1\%$ in beide paclitaxel/doxorubicine en standaard FAC armen. Toediening van trastuzumab in combinatie met paclitaxel bij patiënten die eerder werden behandeld met een antracycline liet een toegenomen incidentie en ernst van **cardiale dysfunctie** zien in vergelijking met paclitaxel monotherapie (NYHA Class I/II 10% t.o.v. 0%; NYHA Class III/IV 2% t.o.v. 1%) en is zelden geassocieerd met overlijden (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van trastuzumab). In alle overige gevallen reageerden patiënten goed op geschikte medische behandeling.

In acht gepubliceerde klinische studies (8 Fase III studies) waarin 4735 patiënten met gevorderd ovariumcarcinoom werden ingesloten en in twaalf gepubliceerde klinische studies (één grote Fase II en elf Fase III studies) waarin 4315 NSCLC patiënten werden ingesloten die behandeld werden met paclitaxel en platinum-bevattende schema's, werden vergelijkbare ongewenste effecten waargenomen in vergelijking met de behandeling met paclitaxel in monotherapie. Ileus, effecten op de creatinineklaring, abnormale elektrolyten (bijv. hyponatriëmie, hypomagnesiëmie), hyperglycemie, hoest en pneumonie traden zeer zelden op.

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

AIDS-gerelateerd Kaposi- sarcoom

Gebaseerd op een klinisch onderzoek bij 107 patiënten behandeld met 100 mg/m² paclitaxel toegediend als een infusie gedurende 3 uur als tweedelijns chemotherapie, zijn de incidentie en de ernst van bijwerkingen in het algemeen gelijk voor KS patiënten en patiënten die worden behandeld met paclitaxel monotherapie voor andere vaste tumoren, behalve voor de hematologische en hepatische bijwerkingen (zie hieronder).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Beenmergsuppressie was de belangrijkste dosisbeperkende toxiciteit. Neutropenie is de belangrijkste hematologische toxiciteit. Tijdens de eerste behandelingscyclus kwam ernstige neutropenie (< 500 cellen/mm³) voor bij 20% van de patiënten. Tijdens de gehele behandelingsperiode werd ernstige neutropenie gezien bij 39% van de patiënten. Neutropenie was aanwezig gedurende meer dan 7 dagen bij 41% van de patiënten en gedurende 30-35 dagen bij 8% van de patiënten. De neutropenie verdween vanzelf binnen 35 dagen bij alle gecontroleerde patiënten. De incidentie van Graad 4 neutropenie die 7 dagen of langer duurde was 22%.

Neutropene koorts gerelateerd aan paclitaxel werd bij 14% van de patiënten gemeld en in 1,3% van de behandelingscycli. Tijdens de toediening van paclitaxel waren er drie (2,8%) septische episodes met

een fatale afloop, die in verband stonden met het geneesmiddel.

Trombocytopenie werd gezien bij 50% van de patiënten, en was ernstig (<50.000 cellen/ mm^3) bij 9%. Bij slechts 14% daalde het aantal bloedplaatjes minstens één keer gedurende de behandeling tot onder de 75.000 cellen/ mm^3 . Bloedingen gerelateerd aan paclitaxel werden gesignaleerd bij $<3\%$ van de patiënten, maar deze episodes van bloedingen traden enkel lokaal op. Anemie ($\text{Hb} < 11$ g/dL) werd geobserveerd bij 61% van de patiënten en was ernstig ($\text{Hb} < 8$ g/dL) bij 10%. Transfusies van rode cellen waren nodig bij 21% van de patiënten.

Lever- en galaandoeningen: Van de patiënten (waarvan meer dan de helft werd behandeld met proteaseremmers) met een normale leverfunctie als uitgangswaarde, hadden respectievelijk 28%, 43% en 44% een verhoogd bilirubine, alkalische fosfatase en AST (SGOT). Voor elk van deze parameters was de verhoging in 1% van de gevallen 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 via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum bekend voor overdosering met Paclitaxin. In geval van overdosering dient de patiënt nauwlettend geobserveerd te worden. De behandeling dient gericht te zijn op de belangrijkste te verwachten toxiciteiten, met name beenmergsuppressie, perifere neuropathie en mucositis. Overdoses bij pediatrie patiënten kunnen gepaard gaan met acute ethanolvergiftiging.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

De farmacotherapeutische categorie: Antineoplastica (taxanen).
ATC-code: L01C D01.

Werkingsmechanisme

Paclitaxel is een antimicrotubulaire stof die de aanmaak van microtubuli vanuit tubuline-dimeren bevordert en de microtubuli stabiliseert door depolymerisatie te verhinderen. Deze stabiliteit resulteert in de remming van de normale dynamische reorganisatie van het microtubuli-netwerk dat essentieel is voor de vitale interfase en cellulaire functies tijdens de mitose. Bovendien induceert paclitaxel de vorming van abnormale reeksen of bundels van microtubuli tijdens de gehele celcyclus en de vorming van meerdere centriolen tijdens de mitose.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ovariumcarcinoom

Bij de eerstelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom werd de veiligheid en effectiviteit van paclitaxel

geëvalueerd in twee belangrijke gerandomiseerde en gecontroleerde (versus cyclofosfamide 750 mg/m² / cisplatine 75 mg/m²) klinische onderzoeken. In de Intergroup trial (BMS CA 139-209) kregen meer dan 650 patiënten met stadium II_{b-c}, III of IV primair ovariumcarcinoom een maximum van 9 kuren met paclitaxel (175 mg/m² gedurende 3 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m²) of de controle. Het tweede belangrijke klinische onderzoek (GOG-111 / BMS CA 139-022) evalueerde een maximum van 6 kuren van of paclitaxel (135 mg/m² gedurende 24 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m²) of de controle in meer dan 400 patiënten met stadium III/IV primair ovariumcarcinoom, met een resttumor >1 cm geëvalueerd na laparotomie of met metastasen op afstand. Hoewel de beide infusieschema's niet direct met elkaar werden vergeleken, hadden patiënten in beide onderzoeken met paclitaxel gevolgd door cisplatine een significant hogere response rate, langere tijd tot progressie en een langere overlevingstijd vergeleken met standaard therapie. Toegenomen neurotoxiciteit en artralgie/myalgie maar verminderde myelosuppressie werden geobserveerd bij patiënten met gevorderd ovariumcarcinoom die behandeld werden met een 3 uren infusie van paclitaxel/cisplatine vergeleken met patiënten die cyclofosfamide/cisplatine kregen.

Mammacarcinoom

Bij de adjuvante behandeling van mammacarcinoom werden 3121 patiënten met klierpositief mammacarcinoom behandeld met paclitaxel of ontvingen ze geen chemotherapie aansluitend op 4 kuren doxorubicine en cyclofosfamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). De mediane follow-up was 69 maanden. Alles omvattend hadden paclitaxelpatiënten een significante afname van 18% van het risico voor ziekterecidief in vergelijking met patiënten die alleen AC kregen ($p=0,0014$), en een significante afname van 19% van het risico voor overlijden ($p=0,0044$) in vergelijking met patiënten die alleen AC kregen. Retrospectieve analyses laten voordelen zien voor alle patiënt subgroepen. Bij patiënten met hormoonreceptor negatieve/onbekende tumoren was de afname in risico voor ziekterecidief 28% (95% CI: 0,59-0,86). Bij de patiënt subgroep met hormoonreceptor positieve tumoren was de afname in het risico voor ziekterecidief 9% (95% CI: 0,78 – 1,07). Echter, de opzet van het onderzoek onderzocht niet het effect van verlengde AC therapie na 4 kuren. Op basis van alleen deze studie kan niet worden uitgesloten dat de waargenomen effecten deels toe te schrijven zijn aan het verschil tussen de duur van de chemotherapie in de twee armen (AC 4 kuren; AC+paclitaxel: 8 kuren). Daarom dient adjuvante behandeling met paclitaxel te worden beschouwd als een alternatief voor verlengde AC therapie.

Bij een tweede grote klinische studie betreffende de adjuvante behandeling van klierpositief mammacarcinoom met een vergelijkbare opzet, werden 3060 patiënten gerandomiseerd om wel of niet 4 kuren paclitaxel in een hogere dosis van 225 mg/m² te ontvangen aansluitend op 4 kuren AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Bij een mediane follow-up van 64 maanden, hadden paclitaxel patiënten een significante afname van 17% van het risico voor ziekterecidief vergeleken met patiënten die alleen AC kregen ($p=0,006$); paclitaxel behandeling werd geassocieerd met een afname in het risico voor overlijden van 7% (95%CI: 0,78-1,12). Alle subgroep analyses waren ten gunste van de paclitaxel arm. In deze studie hadden patiënten met een hormoonreceptor-positieve tumor een verlaging van de recidiefkans van 23% (95%CI: 0,6-0,92); bij de patiënt subgroep met hormoonreceptor negatieve tumoren was de afname in het risico op ziekterecidief 10% (95%CI: 0,7-1,11).

De werkzaamheid en veiligheid van paclitaxel bij de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom is onderzocht in twee pivotale, fase III, gerandomiseerde, en gecontroleerde open-label studies.

In de eerste studie (BMS CA 139-278) werd de combinatie van eenmalige toediening van doxorubicine (50 mg/m²) na 24 uur gevolgd door paclitaxel (220 mg/m² als 3 uren infusie) (AT) vergeleken met het standaard FAC-regime (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclofosfamide 500 mg/m²), beide

elke 3 weken toegediend gedurende 8 kuren. In deze gerandomiseerde studie werden 267 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom opgenomen, die of geen voorgaande chemotherapie of alleen chemotherapie zonder antracycline in de adjuvante setting hadden gekregen. De resultaten lieten een significant verschil zien in de tijd tot progressie tussen AT en FAC (8,2 t.o.v. 6,2 maanden; $p=0,029$). De mediane overleving was ten gunste van paclitaxel/doxorubicine in vergelijking met FAC (23,0 t.o.v. 18,3 maanden; $p=0,004$). In de AT en FAC behandelarm kregen respectievelijk 44% en 48% van de patiënten follow-up chemotherapie inclusief taxanen bij respectievelijk 7% en 50%. De overall response rate was ook significant hoger in de AT arm vergeleken met de FAC arm (68% t.o.v. 55%). Complete respons werd gezien bij 19% van de patiënten in de paclitaxel/doxorubicine arm t.o.v. 8% van de patiënten in de FAC arm. Alle werkzaamheidsresultaten zijn vervolgens bevestigd door een onafhankelijke geblindeerde controle.

Bij de tweede pivotale studie werd de effectiviteit en veiligheid van de combinatie paclitaxel met trastuzumab geëvalueerd in een geplande subgroep analyse (gemetastaseerd borstkanker bij patiënten, die eerder zijn behandeld met adjuvante antracyclines) van studie HO648g. De werkzaamheid van trastuzumab in combinatie met paclitaxel is niet bewezen bij patiënten, die niet eerder met adjuvante antracyclines zijn behandeld. De combinatie van trastuzumab (4 mg/kg als oplaaddosis, daarna wekelijks 2 mg/kg) en paclitaxel (175 mg/m^2) als een 3-uurs infuus elke drie weken werd vergeleken met paclitaxel monotherapie (175 mg/m^2) als een 3-uurs infuus elke drie weken bij 188 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom, die een overexpressie hebben van HER-2 (2+ of 3+ zoals gemeten met een immunochemische methode) en die voorbehandeld zijn met een antracycline. Paclitaxel werd elke drie weken toegediend gedurende ten minste zes kuren terwijl trastuzumab wekelijks werd gegeven tot progressie van de ziekte. De studie liet een significant voordeel zien van de paclitaxel/trastuzumab combinatie met betrekking tot tijd tot progressie (6,9 t.o.v. 3,0 maanden), respons (41% t.o.v. 17%) en duur van de respons (10,5 t.o.v. 4,5 maanden) in vergelijking met paclitaxel monotherapie. De meest significante toxiciteit die werd gezien bij de paclitaxel/trastuzumab combinatie was cardiale dysfunctie (zie rubriek 4.8).

Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom

Bij de behandeling van gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom is Paclitaxin in een dosering van 175 mg/m^2 gevolgd door cisplatine 80 mg/m^2 beoordeeld in twee fase III studies (367 patiënten op paclitaxel bevattende therapie). Beide studies waren gerandomiseerde studies, één waarin paclitaxel vergeleken wordt met een behandeling van 100 mg/m^2 cisplatine, in de andere studie wordt paclitaxel vergeleken met teniposide 100 mg/m^2 gevolgd door cisplatine 80 mg/m^2 (367 patiënten op het product waarmee vergeleken wordt). De resultaten in elke studie waren overeenkomstig. Voor het primaire eindpunt mortaliteit, was er geen significant verschil tussen de paclitaxel bevattende therapie en therapie met het product waarmee vergeleken wordt (mediane overleving was 8,1 en 9,5 maanden op paclitaxel bevattende therapie, 8,6 en 9,9 maanden op de therapie met het product waarmee vergeleken wordt). Eveneens was er voor de progressie vrije overleving geen significant verschil tussen beide behandelingen. Er was een significant voordeel voor wat betreft de klinische respons. Gegevens over de kwaliteit van leven suggereren een voordeel voor paclitaxel bevattende therapie wat betreft verlies aan eetlust en geven duidelijk bewijs voor een nadeel van paclitaxel bevattende regimes voor wat betreft 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 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 antracyclinen. 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% (CI 44-70%) bij tegen liposomale antracyclinen resistente patiënten. In meer dan de helft van de gevallen was de respons zichtbaar na de eerste drie behandelingscycli. Bij liposomale anthracycline 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 van de gehele groep was 468 dagen (95% CI 257-NB). De mediane overleving kan niet ingeschat worden, maar de 95%-ondergrens was 617 dagen bij liposomale antracycline resistente patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening neemt de plasmaconcentratie van paclitaxel bifasisch af.

De farmacokinetiek van paclitaxel werd bepaald na een 3 uurs- of 24 uurs infusie van doses van 135 mg/m² en 175 mg/m². De gemiddelde terminale halfwaardetijd werd geschat op 3,0 tot 52,7 uur; de totale lichaamsklaring bedroeg 11,6 tot 24,0 l/uur/m² en bleek af te nemen met hogere plasmaconcentraties van paclitaxel. Het gemiddelde steady-state verdelingsvolume bedroeg 198 tot 688 l/m² hetgeen duidt op een uitgebreide extravasculaire distributie en/of weefselbinding. Met de 3-uurs infusie resulteren hogere doses in niet-lineaire kinetiek. Bij de dosisverhoging van 30% van 135 mg/m² tot 175 mg/m² is er een verhoging van 75% in maximale serumconcentratie en 81% verhoging van de AUC.

Absorptie

Na een intraveneuze dosis van 100 mg/m² toegediend als 3-uurs infuus aan 19 KS-patiënten, was de gemiddelde C_{max} 1530 ng/ml (spreiding van 761-2.860 ng/ml) en de gemiddelde AUC 5619 ng.uur/ml (spreiding van 2.609-9.428 ng.uur/ml). De klaring was 20,6 l/uur/m² (spreiding van 11-38) en het verdelingsvolume was 291 l/m² (spreiding van 121-638). De terminale eliminatie halfwaardetijd was gemiddeld 23,7 uur (spreiding van 12-33).

De intra-individuele variabiliteit in systemische paclitaxel blootstelling was minimaal. Er was geen aanwijzing voor cumulatie van paclitaxel bij herhaalde kuren.

Distributie

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 had geen effect op de eiwitbinding van paclitaxel.

Biotransformatie

De uitscheiding van paclitaxel bij de mens is niet volledig opgehelderd. De gemiddelde waarde voor de cumulatieve uitscheiding van onveranderd paclitaxel in de urine bedroeg 1,3 tot 12,6% van de toegediende dosis, hetgeen op uitgebreide niet-renale klaring duidt. Hepatische metabolisatie en biliaire uitscheiding zijn de belangrijkste eliminatiemechanismen van paclitaxel. Paclitaxel blijkt voornamelijk te worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 enzymen. Na toediening van een radioactief gelabeld paclitaxel, werd gemiddeld 26,2 en 6% van de radioactiviteit uitgescheiden in de feces als respectievelijk 6 α -hydroxypaclitaxel, 3'-p-hydroxypaclitaxel en 6 α ,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 leverfunctieverlies op de uitscheiding van paclitaxel na een 3-uurs infuus is nog niet systematisch onderzocht. Farmacokinetische parameters verkregen van een patiënt die hemodialyse onderging en een 3 uurs infuus van 135 mg/m² paclitaxel kreeg waren in dezelfde orde grootte als die bij niet-dialyse patiënten.

Eliminatie

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

Raadpleeg bij gebruik van Paclitaxin in combinatie met andere geneesmiddelen de Samenvatting van de productkenmerken van cisplatine, doxorubicine of trastuzumab voor informatie over het gebruik van deze geneesmiddelen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De carcinogeniciteit van Paclitaxin is niet bestudeerd. Paclitaxel is echter potentieel carcinogeen en genotoxisch gebaseerd op het farmacodynamische werkingsmechanisme. In verschillende *in vitro* en *in vivo* testsystemen bij zoogdieren bleek paclitaxel mutageen.

Paclitaxel bleek bovendien bij onderzoek met konijnen zowel embryotoxisch als foetotoxisch te zijn en bij onderzoek met ratten de fertiliteit te verlagen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol watervrij (396 mg/ml)

Citroenzuur

Macrogolglycerol ricinoleaat (527 mg/ml)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Macrogolglycerol ricinoleaat kan resulteren in ftalaatlekkage (DEHP [di(2-ethylhexyl)ftalaat]) uit met plasticiser (weekmaker) behandelde polyvinyl chloride (PVC) containers, die toeneemt bij hogere concentratie en langere blootstelling. Derhalve dienen bereiding, bewaring en toediening van verdunde paclitaxel-oplossingen te geschieden in niet-PVC houdende materialen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

2 jaar.

Na openen, voor verdunnen

Chemische en fysische stabiliteit is aangetoond voor 28 dagen beneden 25°C na meerdere keren aanprikken en optrekken.

Vanuit microbiologisch oogpunt kan de geconcentreerde oplossing voor infusie na de eerste keer openen maximaal 28 dagen beneden 25°C bewaard worden. Andere bewaartijden en -condities vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na verdunnen

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de klaargemaakte infuusoplossing is aangetoond voor 27 uur bij 25°C, indien opgelost in een mengsel van 9 mg/ml (0,9%) NaCl en 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor infusie of Ringer's oplossing voor infusie welke 50 mg/ml (5%) glucose bevat.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de klaargemaakte infuusoplossing is aangetoond bij 5 °C en bij 25 °C gedurende 14 dagen, indien opgelost in een 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor infusie of in 9 mg/ml (0,9%) NaCl oplossing voor infusie.

Microbiologische stabiliteit bij gebruik van de klaargemaakte infuusoplossing is aangetoond voor 27 uur bij 25°C. Andere bewaartijden en -condities vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze, glazen (type I) injectieflacon met bromobutylrubberdop met een teflon laag, met een aluminium sluiting en een plastic snap-cap.

Injectieflacons van 5 ml, 16,7 ml, 25 ml en 50 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwerking

Zoals met alle antineoplastische middelen dient men voorzichtig te zijn met het verwerken van Paclitaxin.

Zwangere vrouwen mogen niet in aanraking komen met cytotoxische stoffen (zie ook rubriek 4.6).

Verdunning dient door getraind personeel plaats te vinden onder aseptische condities in een speciaal daarvoor bestemde ruimte. Beschermende handschoenen dienen hierbij gedragen te worden. Voorzorgen dienen genomen te worden om contact met de huid en slijmvliezen te vermijden. Indien toch contact met de huid is opgetreden, dient de huid met water en zeep gereinigd te worden. Bij contact met de huid zijn tintelingen, verbranding en roodheid waargenomen. In geval van contact met slijmvliezen dient overvloedig met water gespoeld te worden. Na inhalatie is dyspneu, pijn op de borst, keelirritatie en misselijkheid gemeld.

Indien ongeopende injectieflacons worden gekoeld of ingevroren, kan er een neerslag worden gevormd, dat opnieuw oplost met weinig of zonder schudden bij het bereiken van de kamertemperatuur. De productkwaliteit wordt niet aangetast. Indien de oplossing troebel blijft of een onoplosbaar neerslag wordt bemerkt, dient de flacon te worden weggegooid.

Na meerdere keren aanprikken en optrekken, blijft de inhoud van de injectieflacon microbiologisch, chemisch en fysisch stabiel tot 28 dagen bij 25°C. Andere bewaartijden en -condities vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De "Chemo-Dispensing Pin" of een soortgelijk instrument met haken dient niet te worden gebruikt, omdat de stop op de flacon kapot kan gaan, hetgeen leidt tot verlies van steriliteit.

Bereiden van de intraveneuze toediening

Paclitaxin moet vóór toediening onder aseptische condities verdund worden met 9 mg/ml (0,9%) NaCl oplossing voor infusie of 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor infusie of een mengsel van 9 mg/ml (0,9%) NaCl en 50 mg/ml (5%) glucose oplossing voor infusie of Ringer's oplossing voor infusie welke 50 mg/ml (5%) glucose bevat tot een uiteindelijke concentratie van 0,3 tot 1,2 mg/ml.

Met betrekking tot microbiologische, chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de verdunde oplossingen, zie rubriek 6.3.

Na verdunning kunnen de oplossingen enige sluiering vertonen maar dit is te wijten aan de formulering en kan niet verholpen worden door filtratie. Paclitaxin dient toegediend te worden door een in-line filter met een microporeus membraan met een poriediameter $\leq 0,22 \mu\text{m}$. Na gesimuleerde infusie via een i.v.-katheter met in-line filter, werd geen significant verlies aan werkzaamheid geconstateerd.

Er is een zeldzame rapportage van neerslag tijdens paclitaxel-infusies, meestal tegen het eind van een 24 uren infusieperiode. Hoewel de oorzaak van deze neerslag niet is achterhaald, is het mogelijk gekoppeld aan de oververzadiging van de verdunde oplossing. Om het risico op neerslag te verminderen, dient Paclitaxin zo spoedig na verdunning te worden gebruikt en dient overmatig bewegen, vibreren of schudden te worden vermeden. De infusiesets dienen voor gebruik grondig te worden gespoeld. Tijdens de infusie dient het uiterlijk van de oplossing regelmatig te worden gecontroleerd en de infusie dient gestopt te worden als er neerslag aanwezig is.

Om patiënten zo min mogelijk bloot te stellen aan de weekmaker DEHP [di-(2-ethylhexyl)ftalaat], die vrijgemaakt kan worden uit PVC van gebruikte infusiematerialen, dienen de verdunde paclitaxel oplossingen bewaard te worden in niet-PVC-houdende flessen (glas, polypropyleen) of plastic zakken (polypropyleen, polyolefine) en te worden toegediend door polyethyleen-gecoate toedieningssets. Het gebruik van filters die korte in- en uitlaatstukjes hebben van PVC resulteerde niet in significante DEHP-lekkage.

Verwijdering

Alle materialen die bij de bereiding en toediening gebruikt zijn, of op een andere manier in aanraking zijn gekomen met Paclitaxin, dienen volgens de lokale voorschriften voor het verwijderen van cytotoxische stoffen vernietigd te worden.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

30 mg/5 ml: BE276875
100 mg/16,7 ml: BE276884
150 mg/25 ml: BE319672
300 mg/50 ml: BE276893

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: november 2005
- B. Datum van verlenging van de vergunning: 24/09/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

- A. Datum van de laatste herziening van de SKP: 05/2026.
- B. Goedkeuringsdatum FAGG : 05/2026.