

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paclitaxel EG 6 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 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.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

525 mg/ml macrogolglycerolricinoleaat, 404 mg/ml ethanol 96%.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele viskeuze oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

##### *Ovariumcarcinoom:*

Bij een primaire behandeling met chemotherapie van ovariumcarcinoom, is paclitaxel aangewezen voor de behandeling bij patiënten met een gevorderd ovariumcarcinoom of residuele ziekte (> 1 cm) na initiële laparotomie, in combinatie met cisplatine.

Bij een secundaire behandeling van ovariumcarcinoom, is paclitaxel aangewezen voor de behandeling van een metastatisch ovariumcarcinoom na het falen van een platinum-houdende standaardbehandeling.

##### *Borstcarcinoom:*

Paclitaxel is aangewezen als bijkomende behandeling voor patiënten met een klierpositief borstcarcinoom na behandeling met anthracycline en cyclofosfamide (AC). Deze bijkomende behandeling met paclitaxel moet beschouwd worden als een alternatief voor verderzetting van de AC-behandeling.

Paclitaxel EG is aangewezen bij de initiële behandeling van lokaal gevorderd of metastatisch borstcarcinoom in associatie met een anthracycline-behandeling bij patiënten bij wie een anthracycline-therapie gepast is, of in combinatie met trastuzumab bij patiënten met een overexpressie van humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER-2) op niveau 3+ zoals bepaald door immunohistochemie en bij patiënten die niet voor anthracyclines in aanmerking komen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Als monotherapie is paclitaxel aangewezen bij patiënten bij wie de behandeling van metastatisch borstcarcinoom is gefaald, of patiënten die niet in aanmerking komen voor een standaard anthracyclinehoudende behandeling.

*Gevorderd, niet-kleincellig longcarcinoom:*

Paclitaxel is in associatie met cisplatine aangewezen voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een potentieel curatieve chirurgische ingreep en/of een radiotherapie.

*Kaposi sarcoma bij AIDS-patiënten:*

Paclitaxel is aangewezen voor de behandeling van patiënten met gevorderd AIDS-gerelateerd Kaposi sarcoma bij wie voorgaande liposomale anthracycline-therapie gefaald heeft.

De beperkte gegevens over de doeltreffendheid ondersteunen deze indicaties, onder de rubriek 5.1 wordt een samenvatting van belangrijke studies gegeven.

## 4.2. Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Alle patiënten moeten noodzakelijkerwijze een premedicatie krijgen met corticosteroiden, antihistaminica en H<sub>2</sub>-antagonisten vóór de toediening van paclitaxel. De premedicatie kan bestaan uit:

Medicatie	Dosis	Periode voor toediening van Paclitaxel EG
Dexamethasone	20 mg orale* of intraveneuze toediening	Ongeveer 12 tot 6 uur bij orale toediening of 30 tot 60 min. bij IV toediening
Difenhydramine**	50 mg intraveneus	30 tot 60 min
Cimetidine of ranitidine	300 mg intraveneus 50 mg intraveneus	30 tot 60 min

\* 8 - 20 mg bij patiënten met Kaposi sarcoma

\*\*of een ander equivalent antihistamine bv. Chloorfenamine

IV = intraveneus

*Primaire behandeling van ovariumcarcinoom:*

Hoewel andere posologische schema's geëvalueerd worden, wordt een schema met combinatie van paclitaxel gevolgd door cisplatine, aanbevolen.

Naargelang van de duur van het infuus worden twee posologieën van paclitaxel aanbevolen: 175 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel in intraveneus infuus gedurende 3 uur, gevolgd door 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatine om de 3 weken of 135 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel in intraveneus infuus gedurende 24 uur, gevolgd door 75 mg/m<sup>2</sup> cisplatine, met een interval van 3 weken tussen de kuren (zie rubriek 5.1).

*Secundaire behandeling van ovariumcarcinoom:*

De aanbevolen dosering van paclitaxel is 175 mg/m<sup>2</sup>, toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen twee kuren.

*Bijkomende behandeling van borstcarcinoom:*

De aanbevolen dosering van paclitaxel is 175 mg/m<sup>2</sup>, toegediend over een periode van 3 uur met een interval van 3 weken met een totaal van 4 kuren, gevolgd door AC-behandeling.

*Primaire behandeling van borstcarcinoom:*

In combinatie met doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) dient paclitaxel 24 uur na doxorubicine toegediend te worden. De aanbevolen dosering van paclitaxel is dan 220 mg/m<sup>2</sup>, intraveneus toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen twee kuren (zie rubriek 4.5 en 5.1).

Wanneer paclitaxel gebruikt wordt in combinatie met trastuzumab, bedraagt de aanbevolen dosis 175 mg/m<sup>2</sup> intraveneus toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen twee kuren (zie rubriek 5.1). De paclitaxel perfusie kan gestart worden de dag volgend op de eerste dosis trastuzumab of onmiddellijk na de volgende dosissen trastuzumab wanneer de voorgaande dosis goed werd verdragen (voor verdere informatie over de posologie van trastuzumab verwijzen wij hierbij naar de Samenvatting van de product-kenmerken van trastuzumab).

*Secundaire behandeling van borstcarcinoom:*

De aanbevolen dosering van paclitaxel is 175 mg/m<sup>2</sup>, toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen twee kuren.

*Behandeling van gevorderd, niet-kleincellig longcarcinoom:*

De aanbevolen dosering van paclitaxel is 175 mg/m<sup>2</sup>, toegediend over een periode van 3 uur, gevolgd door cisplatine in een dosis van 80 mg/m<sup>2</sup> met een interval van 3 weken tussen twee kuren.

*Behandeling van Kaposi sarcoma bij AIDS-patiënten:*

De aanbevolen dosis van paclitaxel is 100 mg/m<sup>2</sup>, toegediend als een intraveneus infuus gedurende 3 uur, met een interval van 2 weken.

Na de eerste kuur dient de dosis van paclitaxel aangepast te worden aan de individuele tolerantie van de patiënten.

Paclitaxel mag niet opnieuw worden toegediend tenzij het aantal neutrofielen ten minste 1.500/mm<sup>3</sup> bedraagt (1.000/mm<sup>3</sup> bij patiënten met Kaposi sarcoma) en het aantal plaatjes tenminste 100.000/mm<sup>3</sup> bedraagt (75.000/mm<sup>3</sup> bij patiënten met Kaposi sarcoma).

Bij patiënten met ernstige neutropenie (aantal neutrofielen <500/mm<sup>3</sup> gedurende 7 dagen of langer) of een ernstige perifere neuropathie moet bij de volgende kuren de dosis met 20% worden verlaagd (25% voor patiënten met Kaposi sarcoma) (zie rubriek 4.4).

*Patiënten met leverstoornissen:*

Er bestaan onvoldoende data om een dosiswijziging aan te bevelen bij patiënten met milde tot matige leverstoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Het gebruik van paclitaxel is niet aangewezen bij patiënten met ernstig gestoorde leverfunctie.

*Pediatrische patiënten:*

Paclitaxel EG is niet aangewezen voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar als gevolg van een gebrek aan gegevens over veiligheid en effectiviteit.

Wijze van toediening

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

Paclitaxel moet toegediend worden met behulp van een perfusieset uitgerust met een filter waarvan het membraan microporiën vertoont met een diameter die niet groter is dan 0,22 µm (zie rubriek 6.6).

### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor paclitaxel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voornamelijk macroglyceroalricinoleaat (zie rubriek 4.4).

Paclitaxel mag niet gebruikt worden bij patiënten met een basisniveau van minder dan  $1.500/\text{mm}^3$  neutrofielen ( $< 1.000/\text{mm}^3$  bij patiënten met Kaposi sarcoma).

Paclitaxel is tegenaangewezen bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Bij patiënten met Kaposi sarcoma is paclitaxel ook tegenaangewezen bij gelijktijdige, ernstige, ongecontroleerde infecties.

#### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Paclitaxel moet toegediend worden onder toezicht van een geneesheer met ervaring in het gebruik van cytostatische chemotherapie. Gezien de mogelijkheid van een overgevoeligheidsreactie moet aangepast materiaal ter beschikking zijn.

Door de mogelijkheid tot extravasatie, is het aangeraden om de plaats van infusie van dicht bij op te volgen voor mogelijke infiltratie tijdens de toediening van het geneesmiddel.

De patiënten moeten vooraf worden behandeld met corticoïden, antihistaminica en  $H_2$ -receptorantagonisten (zie rubriek 4.2).

In geval van een gecombineerde behandeling moet Paclitaxel EG *vóór* cisplatine worden toegediend (zie rubriek 4.5).

**Ernstige overgevoeligheidsreacties** gekenmerkt door dyspnoe en hypotensie die een behandeling noodzakelijk maken, angio-oedeem en veralgemeende urticaria werden waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten behandeld met paclitaxel, na toediening van de aanbevolen premedicatie. Deze reacties zijn waarschijnlijk te wijten aan het vrijkomen van histamine. In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties zal het infuus met paclitaxel onmiddellijk worden stopgezet. Er moet een symptomatische behandeling worden ingesteld en de patiënt mag niet opnieuw met dit geneesmiddel worden behandeld.

**Beenmergonderdrukking** (hoofdzakelijk neutropenie) is de dosis-limiterende toxiciteit. De bloedformule moet regelmatig worden gecontroleerd. Er zal geen nieuwe kuur met paclitaxel worden begonnen *vóór* het aantal neutrofielen weer  $1.500/\text{mm}^3$  bedraagt ( $1.000/\text{mm}^3$  bij patiënten met Kaposi sarcoma) en de plaatjes tenminste  $100.000/\text{mm}^3$  bedragen ( $75.000/\text{mm}^3$  bij patiënten met Kaposi sarcoma). In de klinische studie bij Kaposi sarcoma-patiënten kreeg een groot deel van de patiënten granulocyt kolonie stimulerende factor (G-CSF) toegediend.

**Patiënten met een verminderde leverfunctie** hebben een verhoogd risico op intoxicatie, welbepaald graad III-IV beenmergsuppressie. Er is geen bewijs dat de toxiciteit van paclitaxel verhoogd is bij een 3-uurs infuus bij patiënten met een licht abnormale leverfunctie. Wanneer paclitaxel via langer durende infusie wordt gegeven, kan een toegenomen beenmergremming worden waargenomen bij patiënten met een 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 beschikbaar betreffende patiënten met ernstige cholestasis. Het gebruik van paclitaxel is niet aangewezen bij patiënten met ernstig gestoorde leverfunctie.

**Ernstige anomalieën van de hartconductie** werden in zeldzame gevallen waargenomen bij toediening van paclitaxel als monotherapie. Indien de patiënt significante conductie-anomalieën ontwikkelt tijdens een perfusie met paclitaxel, zal een aangepaste behandeling worden gestart en zal een continue hartbewaking tijdens de volgende kuren worden verzekerd. Er zijn gevallen van hypotensie, hypertensie

en bradycardie tijdens de behandeling met paclitaxel gemeld. De patiënten zijn doorgaans asymptomatisch en hebben over het algemeen geen specifieke behandeling nodig. Het is aanbevolen bij alle patiënten, zeker gedurende het eerste uur van de toediening van paclitaxel, een frequente bewaking van de vitale parameters te verzekeren. Ernstige cardiovasculaire bijwerkingen werden frequenter waargenomen bij patiënten met een niet-kleincellige longtumor dan in geval van een carcinoom van de borst of van het ovarium. Tijdens de AIDS-Kaposi sarcoma klinische studie werd eveneens 1 melding gemaakt van hartfalen bij toediening van paclitaxel.

Wanneer paclitaxel wordt gebruikt in combinatie met doxorubicine of trastuzumab bij de initiële behandeling van gemetastaseerd borstcarcinoom, dient er speciale aandacht te worden besteed aan de controle van de hartfunctie. Als patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Paclitaxel EG in deze combinatie, moeten ze voor aanvang van de behandeling een hartonderzoek ondergaan bestaande uit anamnese, lichamelijk onderzoek, electrocardiogram (ECG), echocardiogram en/of MUGA scan. De hartfunctie moet tijdens de behandeling verder gecontroleerd worden (bijvoorbeeld elke 3 maanden). Controle kan helpen om patiënten te identificeren bij wie zich een hartdysfunctie ontwikkelt. De behandelende arts moet rekening houden met de cumulatieve dosis ( $\text{mg/m}^2$ ) van het toegediend anthracycline bij het bepalen van de frequentie van het onderzoek van de ventriculaire functie. Wanneer dit onderzoek wijst op een anomalie van de hartfunctie moet de behandelende arts zorgvuldig de klinische voordelen van de verdere behandeling afwegen tegenover het risico op mogelijk irreversibele hartschade, zelfs indien het hartfalen asymptomatisch is. Patiënten bij wie de therapie toch wordt verdergezet, kunnen gebaat zijn met een meer frequente controle van de hartfunctie (bijvoorbeeld elke 1 of 2 kuren). Voor verdere details verwijzen wij ook naar de Samenvatting van de productkenmerken van trastuzumab of doxorubicine.

Hoewel een **perifere neuropathie** frequent voorkomt, is het verschijnen van ernstige symptomen ongewoon. In de ernstige gevallen wordt een dosisreductie van 20% aanbevolen (25% bij patiënten met Kaposi sarcoma) bij alle volgende toedieningen van paclitaxel. Bij patiënten met een niet-kleincellige longtumor leidde de toediening van Paclitaxel in combinatie met cisplatine, tot een grotere incidentie van ernstige neurotoxiciteit dan bij behandeling met paclitaxel in monotherapie. Bij patiënten met een ovariumtumor behandeld in eerste lijn, leidde de toediening van Paclitaxel in een 3 uur durend infuus in combinatie met cisplatine, tot een grotere incidentie van ernstige neurotoxiciteit dan bij behandeling met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine.

Speciale voorzorg dient genomen te worden ter voorkoming van **intra-arteriële** toediening van paclitaxel, daar bij testen van de lokale tolerantie in dierstudies ernstige weefselreacties zijn gezien na intra-arteriële toediening.

De toediening van paclitaxel in combinatie met een bestraling van de longen, ongeacht de chronologische volgorde, kan bijdragen tot het ontstaan van **interstitiële pneumonie**.

Omdat Paclitaxel EG ethanol 96% (404 mg/ml) bevat, moet aandacht besteed worden aan mogelijke effecten op het centraal zenuwstelsel en andere effecten.

Dit is schadelijk voor diegenen die lijden aan alcoholisme. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en hoge-risicogroepen, zoals patiënten met een leverziekte of epilepsie, moeten hiermee rekening houden.

Zeldzame gevallen van **pseudomembraneuze colitis** werden gemeld, ook bij patiënten die geen gelijktijdige behandeling met antibiotica hadden gekregen. Met deze reactie moet rekening worden gehouden bij de differentiële diagnose van ernstige of persistente diarree die tijdens of korte tijd na een behandeling met paclitaxel optreedt.

Bij patiënten met Kaposi sarcoma kan zelden **ernstige mucositis** optreden. Indien ernstige reacties optreden, moet de dosis van paclitaxel verminderd worden met 25%.

Paclitaxel EG bevat macrogolglycerolricinoleaat, dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken (zie rubriek 4.3).

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het is aanbevolen om paclitaxel vóór cisplatine toe te dienen bij de primaire behandeling van ovariumcarcinoom. Op die manier is het veiligheidsprofiel hetzelfde als bij een monotherapie. Indien paclitaxel na cisplatine wordt toegediend, is de beenmergsuppressie meer uitgesproken. Bij toediening van paclitaxel na cisplatine werd een vermindering met ongeveer 20% van de klaring van paclitaxel vastgesteld. Patiënten die behandeld worden met paclitaxel en cisplatine kunnen een verhoogd risico hebben op nierfalen in vergelijking met patiënten die cisplatine als monotherapie krijgen bij de behandeling van gynaecologische kankers.

Aangezien de eliminatie van doxorubicine en zijn actieve metabolieten kan afnemen wanneer paclitaxel en doxorubicine kort na elkaar worden toegediend, dient men paclitaxel 24 uur na doxorubicine toe te dienen bij de primaire behandeling van gemetastaseerde borstkanker (zie ook rubriek 5.2).

Het metabolisme van paclitaxel wordt gedeeltelijk gekatalyseerd door de iso-enzymen van cytochroom P450, nml CYP2C8 en 3A4 (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. ketoconazol en andere imidazool antifungusmiddelen, erythromycine, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir en nelfinavir) omdat toxiciteit van paclitaxel kan toenemen als gevolg van verhoogde blootstelling aan paclitaxel. Gelijktijdig toedienen van paclitaxel met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C8 of CYP3A4 induceren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, nevirapine) wordt niet geadviseerd omdat de werkzaamheid kan worden aangetast door lagere blootstelling aan paclitaxel.

De klaring van paclitaxel wordt niet beïnvloed door de premedicatie op basis van cimetidine.

Studies bij patiënten met *Kaposi sarcoma*, die meerdere geneesmiddelen gelijktijdig innemen, tonen aan dat de systemische klaring van paclitaxel significant lager is in de aanwezigheid van nelfinavir en ritonavir, maar niet bij indinavir. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de interacties met andere protease inhibitoren. Daarom dient paclitaxel met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten die gelijktijdig ook een behandeling krijgen met protease-inhibitoren.

De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan een invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er is onvoldoende informatie beschikbaar over het gebruik van paclitaxel bij de zwangere vrouw. Paclitaxel is gebleken giftig te zijn voor zowel embryo's en foetussen bij konijnen, en het vermindert de vruchtbaarheid bij ratten. Zoals andere cytotoxische geneesmiddelen, kan paclitaxel de foetus schaden wanneer het toegediend wordt bij zwangere vrouwen. Daarom mag paclitaxel niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij hoogst noodzakelijk. Vruchtbare vrouwen die behandeld worden met paclitaxel moeten worden geadviseerd om te vermijden zwanger te worden, en om de behandelende arts onmiddellijk te informeren wanneer dit toch voorvalt. Vrouwelijke en mannelijke patiënten van vruchtbare leeftijd, en/of hun partners moeten ten minste tot 6 maanden na de behandeling met paclitaxel, anticonceptiva gebruiken.

### Borstvoeding

Paclitaxel is gecontra-indiceerd gedurende de borstvoeding (zie ook rubriek 4.3). Het is niet bekend of paclitaxel wordt uitgescheiden in de moedermelk. De borstvoeding moet onderbroken worden gedurende de behandeling.

### Vruchtbaarheid

Mannen moeten advies vragen in verband met cryoconservatie van sperma voor de behandeling met paclitaxel als gevolg van de mogelijkheid tot onvruchtbaarheid.

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

Het is niet aangetoond dat paclitaxel de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen verstoort. Hoewel, men moet weten dat Paclitaxel EG alcohol bevat (zie rubrieken 4.4 en 6.1).

## **4.8. Bijwerkingen**

Tenzij anders aangegeven, verwijst de volgende discussie naar de bijwerkingen database waarin 812 patiënten met solide tumoren in klinische studies met paclitaxel monotherapie werden behandeld. Aangezien de populatie van patiënten met Kaposi sarcoma zeer specifiek is, is een afzonderlijk hoofdstuk, gebaseerd op een klinische studie met 107 patiënten, toegevoegd op het einde van deze rubriek.

Tenzij anders vermeld, zijn de frequentie en de ernst van de ongewenste effecten doorgaans identiek voor patiënten die paclitaxel krijgen toegediend voor de behandeling van ovarium-, borst- of niet-kleincellig longcarcinoom. Geen enkele van de toxische verschijnselen wordt duidelijk beïnvloed door de leeftijd.

De meest frequent waargenomen bijwerking is **beenmergonderdrukking**. Een ernstige neutropenie ( $< 500$  cellen/mm<sup>3</sup>) zonder febriele episode werd waargenomen bij 28% van de patiënten. Slechts 1% van de patiënten vertoonde een ernstige neutropenie gedurende 7 of meer dagen. Trombocytopenie werd vastgesteld bij 11% van de patiënten, en 3% heeft tenminste één keer tijdens de studie een plaatjesaantal vertoond lager dan 50.000/mm<sup>3</sup>. Anemie werd waargenomen bij 64% van de patiënten, bij 6% was de anemie ernstig (hemoglobine  $< 5$  mmol/l). De incidentie en ernst van de anemie wordt bepaald door de concentratie hemoglobine vóór de behandeling.

**Neurotoxiciteit** en hoofdzakelijk de **perifere neuropathie** lijkt frequenter en ernstiger bij toediening van 175 mg/m<sup>2</sup> in een infuus gedurende 3 uur (85% neurotoxiciteit, 15% ernstige gevallen) dan bij toediening van 135 mg/m<sup>2</sup> gedurende 24 uur (25% perifere neuropathie, 3% ernstige gevallen) wanneer paclitaxel werd gecombineerd met cisplatine. Bij patiënten met gevorderd, niet-kleincellig longcarcinoom of ovariumcarcinoom die behandeld werden met een paclitaxel-infuus gedurende 3 uur gevolgd door de toediening van cisplatine, is er een duidelijke stijging van de incidentie van ernstige neurotoxiciteit. Perifere neuropathie kan voorkomen na de eerste kuur met paclitaxel en kan verergeren bij de volgende kuren. Dit heeft in enkele gevallen tot het stopzetten van de behandeling geleid. De gevoeligheidsstoornissen verbeteren of verdwijnen in het algemeen binnen enkele maanden na het onderbreken van de behandeling met paclitaxel, maar verder is aangetoond dat perifere neuropathieën langer dan 6 maanden na het stopzetten van de behandeling met paclitaxel kunnen aanhouden. Reeds bestaande neuropathieën als gevolg van voorafgaande behandelingen vormen geen contra-indicatie voor een behandeling met paclitaxel.

**Artralgieën en myalgieën** zijn vastgesteld bij 60% van de patiënten en waren ernstig in 13% van de gevallen.

Ernstige **overgevoelighedsreacties**, met soms fatale gevolgen (hypotensie die een behandeling vergde, angio-oedeem, ademhalingsinsufficiëntie die een bronchodilatatorische behandeling vergde, veralgemeende urticaria) deden zich voor bij 2 patiënten ( $< 1\%$ ). Mineure overgevoelighedsreacties

(hoofdzakelijk warmteopwellingen, rash) die geen specifieke therapeutische interventie of beëindigen van de behandeling met Paclitaxel noodzakelijk maakten, werden vastgesteld bij 34% van de patiënten (17% van de toegediende kuren).

Er zijn **reacties op de injectieplaats** vastgesteld tijdens de intraveneuze behandeling. Die kunnen leiden tot lokale oedemen, pijn, erytheem en verharding. Naargelang het geval kan extravasatie cellulitis tot gevolg hebben. Loslating van de huid en/of afschilfering werden gemeld, soms in een context van extravasatie. Ontkleuring van de huid is ook mogelijk. In zeldzame gevallen werden recidiven van huidreacties op de vorige extravasatieplaats na toediening van paclitaxel op een andere plaats gemeld. Er is tot heden geen specifieke behandeling van de extravasatiereacties bekend.

De aanvang van de reactie op de injectieplaats trad in sommige gevallen ofwel op tijdens een langdurige infusie of was vertraagd met een week tot 10 dagen.

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

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

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	<i>Zeer vaak:</i> infecties (vooral van de urinewegen en de bovenste luchtwegen) met meldingen van fatale gevolgen. <i>Soms:</i> septische shock <i>Zelden*:</i> longontsteking, peritonitis, bloedvergiftiging
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	<i>Zeer vaak:</i> beenmergsuppressie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, bloedingen <i>Zelden*:</i> febrile neutropenie <i>Zeer zelden*:</i> acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom <i>Niet bekend:</i> Gedissemineerde intravasculaire coagulatie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	<i>Zeer vaak:</i> milde overgevoeligheidsreacties (voornamelijk flushes en huiduitslag) <i>Soms:</i> significante overgevoeligheidsreacties welke behandeling behoeven (bijv. hypotensie, angio-oedeem, respiratoire problemen, gegeneraliseerde urticaria, koude rillingen, rugpijn, pijn in de borst, tachycardie, abdominale pijn, pijn in de ledematen, diaforesis en hypertensie) <i>Zelden*:</i> anafylactische reacties <i>Zeer zelden*:</i> anafylactische shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	<i>Zeer zelden*:</i> anorexia <i>Niet bekend*:</i> tumor lysis syndroom
<b>Psychische stoornissen</b>	<i>Zeer zelden*:</i> verwardheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	<i>Zeer vaak:</i> neurotoxiciteit (voornamelijk: perifere neuropathie <sup>s</sup> ) <i>Zelden*:</i> motor neuropathie (met lichte distale zwakte als gevolg) <i>Zeer zelden*:</i> autonome neuropathie (resultierend in paralytische ileus en orthostatische hypotensie),

	grand mal epilepsie, convulsies, encefalopathie, duizeligheid, hoofdpijn, ataxie.
<b>Oogaandoeningen</b>	<i>Zeer zelden*</i> : oogzenuwafwijkingen en/of afwijkingen in het gezichtsvermogen (scotoma scintillans), vooral bij patiënten die hogere doses kregen dan geadviseerd. <i>Niet bekend*</i> : maculair oedeem, photopsia, vlekkerig zicht
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	<i>Zeer zelden*</i> : ototoxiciteit, gehoorverlies, tinnitus, draaierigheid
<b>Hartaandoeningen</b>	<i>Vaak</i> : bradycardie <i>Soms</i> : cardiomyopathie, asymptomatische ventriculaire tachycardie, tachycardie met bigeminie, AV-block en syncope, myocardinfarct <i>Zelden</i> : hartfalen <i>Zeer zelden*</i> : atriumfibrilatie, supraventriculaire tachycardie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	<i>Zeer vaak</i> : hypotensie <i>Soms</i> : hypertensie, trombose, tromboflebitis <i>Zeer zelden*</i> : shock <i>Niet bekend*</i> : phlebitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	<i>Zelden*</i> : dyspnoe, pleurale effusie, interstitiële pneumonie, longfibrose, pulmonaire embolie, respiratoir falen <i>Zeer zelden*</i> : hoesten
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	<i>Zeer vaak</i> : nausea, braken, diarree, mucositis <i>Zelden*</i> : intestinale obstructie/perforatie, ischemische colitis, pancreatitis <i>Zeer zelden*</i> : mesenterische trombose, pseudomembraneuze colitis, oesofagitis, constipatie, ascites, neutropenische colitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	<i>Zeer zelden*</i> : hepatische necrose, hepatische encefalopathie (beide met meldingen van fatale gevolgen)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	<i>Zeer vaak</i> : kaalheid <i>Vaak</i> : voorbijgaande en milde nagel- en huidveranderingen <i>Zelden*</i> : jeuk, uitslag, roodheid van de huid <i>Zeer zelden*</i> : Stevens Johnson-syndroom, epidermale necrolyse, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholysis (patiënten die onder behandeling zijn moeten zonbescherming op handen en voeten dragen) <i>Niet bekend*</i> : scleroderma palmoplantaire erythrodyesthesiesyndroom*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	<i>Zeer vaak</i> : artralgie, myalgie <i>Niet bekend*</i> : systemische lupus erythematosus
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	<i>Vaak</i> : reacties op de plaats van injectie (inclusief gelokaliseerd oedeem, pijn, roodheid, verharding, extravasatie kan soms resulteren in cellulitis, huidfibrose en huidnecrose) <i>Zelden*</i> : asthenie, koorts, uitdroging, oedeem, malaise
<b>Onderzoeken</b>	<i>Vaak</i> : ernstige verhogingen van AST (SGOT) en van alkalische fosfatase <i>Soms</i> : ernstige verhogingen van bilirubine <i>Zelden*</i> : verhoging van creatinewaarden in bloed

§ Kan langer dan 6 maanden na het stopzetten van de behandeling met paclitaxel aanhouden

\* Zoals gerapporteerd in de postmarketing surveillance van paclitaxel

Patiënten met borstkanker die paclitaxel toegediend kregen als combinatietherapie na AC hadden meer last van neurosensorische toxiciteit, overgevoeligheidsreacties, artralgie, myalgie, anemie, infecties, koorts, nausea, braken en diarree dan patiënten die enkel AC toegediend kregen. De frequentie van deze bijwerkingen is echter dezelfde als bij het gebruik van paclitaxel als monotherapie, zoals hierboven beschreven.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

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

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Alopecie werd waargenomen bij 87 % van de patiënten en begon plotseling. De meeste gevallen van alopecie traden minder dan één maand na het starten met paclitaxel op. Er wordt duidelijke haaruitval van  $\geq 50\%$  verwacht bij de meeste patiënten die alopecie ervaren.

#### Combinatietherapie

De volgende discussie verwijst naar twee grote onderzoeken in eerstelijnschemotherapie van ovariumcarcinoom (paclitaxel + cisplatine: meer dan 1050 patiënten); twee fase III onderzoeken bij de primaire behandeling van gemetastaseerde borstkanker, waarbij één de combinatie met doxorubicine onderzocht (paclitaxel + doxorubicine: 267 patiënten) en de andere de combinatie met trastuzumab onderzocht (geplande subgroepanalyse paclitaxel + trastuzumab: 188 patiënten) en twee fase III onderzoeken voor behandeling van voortgeschreden niet kleincellig longcarcinoom (paclitaxel + cisplatine: meer dan 360 patiënten) (zie rubriek 5.1).

Wanneer toegediend als een drie-uurs infuus voor de eerstelijnsbehandeling van ovariumcarcinoom waren neurotoxiciteit, artralgie/myalgie en overgevoeligheid frequenter en ernstiger bij patiënten behandeld met paclitaxel gevolgd door cisplatine dan bij patiënten behandeld met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine.

Beenmergdepressie bleek minder frequent en ernstig te zijn met een drie-uurs infusie van paclitaxel vergeleken met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine.

Bij de primaire behandeling van gemetastaseerde borstkanker waren neutropenie, anemie, perifere neutropenie, artralgie/myalgie, asthenie, koorts en diarree frequenter en ernstiger wanneer paclitaxel ( $220 \text{ mg/m}^2$ ) werd toegediend als een 3-uur durend infuus 24 uur na de toediening van doxorubicine ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) in vergelijking met de standaard FAC-therapie (5-FU  $500 \text{ mg/m}^2$ , doxorubicine  $50 \text{ mg/m}^2$ , cyclofosfamide  $500 \text{ mg/m}^2$ ). Nausea en braken waren minder frequent en ernstig bij het paclitaxel ( $220 \text{ mg/m}^2$ )/doxorubicine ( $50 \text{ mg/m}^2$ )-regime in vergelijking met de standaard FAC-therapie. Het gebruik van corticosteroiden kan bijgedragen hebben tot de lagere frequentie en mindere ernst van de nausea en het braken bij het gebruik van paclitaxel/doxorubicine.

Als paclitaxel werd toegediend als een 3-uurs infuus in combinatie met trastuzumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker 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 (11% t.o.v. 3%), epistaxis (18% t.o.v. 4%), acné (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 werd toegediend in combinatie met paclitaxel bij gemetastaseerde borstkanker, werden **afwijkingen van de contractiele functie van het hart** vastgesteld ( $\geq 20\%$  reductie van de ejectiefractie van het linker ventrikel) bij 15% van de patiënten t.o.v. 10% bij de standaard FAC-therapie. **Congestief hartfalen** werd vastgesteld bij  $<1\%$  bij zowel de paclitaxel/doxorubicine-behandeling als de FAC-therapie.

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 tevens de Samenvatting van de Productkenmerken van trastuzumab). In alle overige gevallen reageerden patiënten goed op geschikte medische behandeling.

**Stralingspneumonitis** is gemeld bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie kregen.

### **Kaposi sarcoma bij AIDS-patiënten**

Naast de hematologische en hepatische bijwerkingen (zie verder) zijn de frequentie en de ernst van de bijwerkingen in het algemeen gelijkaardig voor patiënten met Kaposi sarcoma en patiënten die behandeld werden met de paclitaxel-monotherapie voor andere tumoren. Dit is gebaseerd op een klinische studie met 107 patiënten.

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** Beenmergsuppressie was de belangrijkste dosisbeperkende toxiciteit. Neutropenie is de belangrijkste hematologische toxiciteit. Tijdens de eerste behandelingscyclus kwam ernstige neutropenie ( $< 500$  cellen/ $\text{mm}^3$ ) 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 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/ $\text{mm}^3$ ) bij 9%. Bij slechts 14% daalde het aantal bloedplaatjes tenminste één keer gedurende de behandeling tot onder de  $75.000$  cellen/ $\text{mm}^3$ . Bloedingen gerelateerd aan paclitaxel werden gesignaleerd bij  $< 3\%$  van de patiënten, maar deze episodes van bloedingen traden enkel lokaal op.

Anemie (Hb  $< 11$ g/dl) werd geobserveerd bij 61% van de patiënten en was ernstig (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 proteasemremmers) 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 te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

## 4.9. Overdosering

Er is geen specifiek antidotum voor paclitaxel bekend. In geval van overdosis moet de patiënt van dichtbij opgevolgd worden. De behandeling moet gericht worden op de te verwachten intoxicaties, deze bestaan uit beenmergonderdrukking, perifere neurotoxiciteit en mucositis.

Een overdosis bij pediatrische patiënten kan gepaard gaan met een acute ethanol intoxicatie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cytostaticum / Taxanen

ATC code: L01C D01

Paclitaxel is een antimicrotubulair agens dat de synthese van microtubuli uitgaande van tubulinedimeren bevordert en dat de microtubuli stabiliseert door remming van hun depolymerisatieproces. Deze verhoogde stabiliteit remt de normale dynamische reorganisatie van de microtubuli. Dit is van essentieel belang voor de vitale interfase- en mitosefuncties van de cel. Daarenboven leidt paclitaxel tot abnormale ophopingen van microtubuli en multipole asterfiguren gevormd door microtubuli tijdens de mitose.

In de eerstelijnsbehandeling van een ovariumtumor, werden de tolerantie en de doeltreffendheid van paclitaxel geëvalueerd in twee gecontroleerde, gerandomiseerde studies (versus cyclofosfamide 750 mg/m<sup>2</sup>, cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>). In de studie BMS CA 139-209 (Intergroup trial) werden meer dan 650 patiënten met een primaire ovariumtumor in stadium II<sub>b-c</sub>, III of IV behandeld met een maximum van 9 kuren met paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> in 3 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) of controle.

De tweede studie (GOG-111/BMS CA 139-022) was een evaluatie van een maximum van 6 kuren met paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> in 24 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>), of een controle bij 400 patiënten met een primaire ovariumtumor in stadium III/IV, met een residuele aandoening van meer dan 1 cm na een laparotomie of met metastasen. Hoewel deze beide toedieningsschema's van paclitaxel niet rechtstreeks werden vergeleken, vertoonden patiënten behandeld met de combinatie paclitaxel en cisplatine in de beide studies een aanzienlijk hoger responspercentage, een langer uitstel van de progressie en een langer uitstel van het mislukken van de behandeling, in vergelijking met de standaardbehandeling. Een toename van de neurotoxiciteit, artralgie/myalgie en een geringere myelosuppressie werden waargenomen bij patiënten met een gevorderde ovariumtumor behandeld met een infuus met paclitaxel/cisplatine gedurende 3 uur in vergelijking met de combinatie cyclofosfamide/cisplatine.

In de hulptherapie van borstcarcinoom werden 3121 patiënten met naar de lymfknoep uitgezaaide borstcarcinoom behandeld met een hulptherapie met paclitaxel of zonder chemotherapie na vier kuren met doxorubicine en cyclofosfamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). De mediane follow-up bedroeg 69 maanden. Globaal vertoonde paclitaxel een significante vermindering met 18% van het risico dat de ziekte terugkeerde in vergelijking met patiënten die AC alleen kregen (p=0,0014) en een significante vermindering met 19% van het risico van fatale afloop (p= 0,0044) in vergelijking met patiënten die enkel AC kregen. Retrospectieve analyses leveren gunstige resultaten op in alle patiëntensubgroepen. Bij patiënten met ongekende hormoonreceptor-negatieve tumoren bedroeg de vermindering van het risico voor het terugkeren van de ziekte 28% (95% CI: 0,59-0,86). In de patiëntensubgroepen met hormoonreceptor-positieve tumoren bedroeg de risicovermindering voor het terugkeren van de ziekte 9% (95% CI: 0,78-1,07). Het was echter niet de bedoeling van de studie het effect van verlengde AC-therapie van meer dan 4 cycli te onderzoeken. Op basis van enkel dit onderzoek kan niet uitgesloten worden dat de waargenomen effecten gedeeltelijk te wijten zijn aan het verschil in duur van de chemotherapie tussen de

twee groepen (AC 4 cycli; AC + paclitaxel 8 cycli). Daarom dient hulptherapie met paclitaxel te worden beschouwd als een alternatief voor verlengde AC-therapie.

In een tweede uitgebreide klinische studie over borstkanker met uitzaaingen naar de lymfknoopen met een gelijkaardige opzet waren 3060 patiënten gerandomiseerd om vier kuren met paclitaxel te krijgen of niet aan een hogere dosis van 225 mg/m<sup>2</sup> na vier kuren met AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Aan een mediane follow-up van 64 maanden hadden patiënten behandeld met paclitaxel een significante vermindering met 17% van het risico dat de ziekte terugkeerde in vergelijking met patiënten die enkel AC kregen (p=0,006); de behandeling met paclitaxel werd geassocieerd met een vermindering van het risico voor fatale afloop met 7% (95% CI: 0,78-1,12). Alle subgroepanalyses pleitten in het voordeel van de paclitaxelgroep. In dit onderzoek hadden patiënten met een hormoonreceptor-positieve tumor 23% minder risico (95% CI: 0,6-0,92) dat de ziekte terugkeerde. In de patiëntensubgroep met een hormoonreceptor-negatieve tumor bedroeg de risicovermindering voor het terugkeren van de ziekte 10% (95% CI: 0,7-1,11).

In de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde borstkanker werden de doeltreffendheid en veiligheid van paclitaxel geëvalueerd in twee belangrijke, fase III, gerandomiseerde, gecontroleerde open-label onderzoeken.

In de eerste studie (BMS CA139-278) werd de combinatie van bolus doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) en 24 uur later paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup> door 3 uur durende infusie) (AT), vergeleken met het standaard FAC-regime (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>) die beide om de drie weken werden toegediend gedurende acht kuren. In de gerandomiseerde studie waren 267 patiënten met gemetastaseerde borstkanker, die eerder geen chemotherapie of enkel een niet-antracycline chemotherapie hadden ondergaan, tijdens de hulptherapie opgenomen. De resultaten wezen op een belangrijk verschil in tijd met betrekking tot de progressie bij patiënten die AT kregen in vergelijking met de patiënten die FAC kregen (8,2 vs. 6,2 maanden; p=0,029). De mediane overlevingstijd van de behandeling pleitte in het voordeel van paclitaxel/doxorubicine tegenover FAC (23,0 vs. 18,3 maanden; p=0,004). In de groep met AT- and FAC-behandeling kreeg respectievelijk 44% en 48% een follow-up chemotherapie met daarin respectievelijk 7% en 50% taxanen. Tevens was het globale responspercentage in de AT-groep veel hoger dan in de FAC-groep (68% vs. 55%). Complete reacties werden waargenomen bij 19% van de patiënten in de paclitaxel/doxorubicine groep tegenover 8% bij de patiënten in de FAC-groep. Nadien werden alle resultaten met betrekking tot de doeltreffendheid bevestigd door een blindelings uitgevoerde onafhankelijke herziening.

In de tweede belangrijke studie, werd de doeltreffendheid en veiligheid van de combinatie paclitaxel en trastuzumab geëvalueerd in een geplande subgroepanalyse (gemetastaseerd borstkanker bij patiënten die eerder behandeld werden 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<sup>2</sup>) als een 3-uurs infuus elke drie weken werd vergeleken met paclitaxel monotherapie (175 mg/m<sup>2</sup>) 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 eerder behandeld waren met een antracycline. Paclitaxel werd elke drie weken toegediend gedurende tenminste 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).

Wat de behandeling van gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom betreft, werd paclitaxel à 175 mg/m<sup>2</sup> gevolgd door cisplatine à 80 mg/m<sup>2</sup> (toegediend na paclitaxel) geëvalueerd in het kader van twee fase III studies (367 patiënten kregen paclitaxel). In beide gevallen ging het om gerandomiseerde studies, in het ene versus cisplatine à 100 mg/m<sup>2</sup>, in het andere versus teniposide à 100 mg/m<sup>2</sup> gevolgd door cisplatine à

80 mg/m<sup>2</sup> (367 patiënten ontvingen de comparator). De twee tests leverden vergelijkbare resultaten op. Voor het eerste evaluatiecriterium, de mortaliteit, was er geen significant verschil tussen de paclitaxelgroep en de patiënten die de comparator kregen (overlevingsmediaan 8,1 en 9,5 maanden met paclitaxel, 8,6 en 9,9 maanden met de comparator). Hetzelfde geldt voor de ziektevrije overleving. Er was geen significant verschil tussen de twee behandelingsmethoden. Er was wel een significant voordeel op het vlak van de klinische respons. De resultaten met betrekking tot de levenskwaliteit duiden op een voordeel voor de behandeling op basis van paclitaxel voor wat de vermindering van de eetlust betreft en een duidelijk nadeel van deze behandeling op het vlak van de perifere neuropathie ( $p < 0,008$ ).

Bij de behandeling van AIDS-gerelateerde KS werden de doeltreffendheid en veiligheid van paclitaxel onderzocht in een niet-vergelijkende studie bij patiënten met gevorderde KS, die eerder met systemische chemotherapie werden behandeld. Het voornaamste eindpunt was de beste tumorrespons. Van de 107 patiënten werden 63 beschouwd als resistent tegen liposomale antracyclines. Deze subgroep wordt beschouwd als zijnde de kernpopulatie wat doeltreffendheid betreft. Globaal werd bij 57% (CI 44-70%) van de patiënten resistent tegen liposomale antracyclines succes geboekt (complete of gedeeltelijke respons) na 15 cycli van behandeling. Meer dan 50% van de reacties waren zichtbaar na de eerste 3 cycli. Bij patiënten resistent tegen liposomale antracyclines waren de reactiepercentages vergelijkbaar voor patiënten die nooit een protease-remmer hadden gekregen (55,6%) en diegenen die er minstens 2 maand voor de behandeling met paclitaxel (60,9%) één kregen. De mediane progressietijd bij de kernpopulatie bedroeg 468 dagen (95% CI 257-NE). De mediane overlevingstijd kon niet berekend worden maar de lagere 95% limiet bedroeg 617 dagen bij de kernpopulatie.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening vertoont paclitaxel een bifasische afname in plasmaconcentratie.

De farmacokinetische parameters van paclitaxel werden bepaald na toediening via een 3 uur en een 24 uur durend infuus aan doses van 135 en 175 mg/m<sup>2</sup>. Het gemiddeld terminaal halfleven bedraagt 3 tot 52,7 uur en de waarden van de totale klaring variëren van 11,6 tot 24 l/u/m<sup>2</sup>. De totale lichaamsklaring bleek te dalen bij hogere plasmaconcentraties van paclitaxel. Het gemiddeld distributievolume bij evenwichtstoestand situeert zich tussen 198 en 688 l/m<sup>2</sup>, wat op een extravasculaire distributie en/of een weefselbinding duidt. Een verhoging van de doses, toegediend via een drie uur durend infuus, leidt niet tot een lineaire toename van de farmacokinetische parameters. Een toename van de dosis met 30%, van 135 tot 175 mg/m<sup>2</sup>, geeft verhoogde maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en oppervlakte onder de curve concentraties ( $AUC_{0->\infty}$ )-waarden, respectievelijk met 75 en 81%.

Na een intraveneuze dosis van 100 mg/m<sup>2</sup> toegediend in een 3-uur durend infuus bij 19 patiënten met Kaposi sarcoma, was de gemiddelde  $C_{max}$  1.530 ng/ml (gaande van 761 tot 2.860 ng/ml) en de gemiddelde AUC bedroeg 5.619 ng.hr/ml (gaande van 2.609 tot 9.428 ng.hr/ml). De klaring bedroeg 20,6 l/h/m<sup>2</sup> (11-38) en het distributievolume was 291 l/m<sup>2</sup> (121-638). De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 23,7 uur (12-33 uren).

De variaties bij eenzelfde individu bij systemische blootstelling aan paclitaxel zijn weinig belangrijk. Er is geen bewijs van ophoping van paclitaxel gedurende opeenvolgende kuren.

In vitro studies op de binding aan menselijke serumproteïnen tonen aan dat 89-98% van paclitaxel gebonden is aan serumproteïnen. De aanwezigheid van cimetidine, ranitidine, dexamethasone of difenylhydramine beïnvloedt de proteïnebinding van paclitaxel niet.

De distributie en het metabolisme van paclitaxel bij de mens is niet volledig opgehelderd. De gemiddelde cumulatieve waarden van onveranderd paclitaxel teruggevonden in de urine variëren van 1,3 tot 12,6% van de toegediende dosis. Dit wijst op een belangrijke extrarenale eliminatie. Het metabolisme in de lever en de biliaire klaring vertegenwoordigen waarschijnlijk het belangrijkste eliminatiemechanisme van

paclitaxel. Paclitaxel blijkt vnl. te worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen. Na toediening van radioactief gemarkeerd paclitaxel, stemt de in de faeces aangetroffen radioactiviteit overeen met een gemiddelde uitscheiding van 26% in de vorm van 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel, 2% in de vorm van 3'-p-dihydroxypaclitaxel en 6% in de vorm van 6 $\alpha$ -3'-p-dihydroxypaclitaxel. De vorming van 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel wordt gekatalyseerd door CYP2C8, van 3'-p-dihydroxypaclitaxel door CYP3A4 en van 6 $\alpha$ -3'-p-dihydroxypaclitaxel door CYP2C8 en CYP3A4. De eliminatie van paclitaxel, na een drie uur durend infuus, werd niet bestudeerd bij lever- of nierinsufficiëntie. De farmacokinetische parameters bij een patiënt onder hemodialyse die een drie uur durend infuus met paclitaxel à 135 mg/m<sup>2</sup> had gekregen, waren vergelijkbaar met die bij patiënten zonder hemodialyse.

Tijdens klinische studies, waarbij paclitaxel en doxorubicine gelijktijdig werden toegediend, werden de distributie en eliminatie van doxorubicine en zijn metabolieten verlengd. Bij toediening van paclitaxel onmiddellijk na deze van doxorubicine, verhoogde de totale plasma-expositie van doxorubicine met 30% wanneer er een tijdspanne van 24 uren tussen beide toedieningen lag.

Voor het gebruik van paclitaxel in combinatie met andere therapieën verwijzen wij tevens naar 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**

Er werd aangetoond dat paclitaxel embryotoxisch en foetotoxisch is bij konijnen en dat het de vruchtbaarheid van ratten vermindert.

Het carcinogeen potentieel werd niet bestudeerd bij de mens. Gelet op zijn farmacodynamische eigenschappen is paclitaxel evenwel als een potentieel carcinogeen en mutageen agens te beschouwen. Tijdens *in vitro* en *in vivo* tests op cellen van zoogdieren is gebleken dat paclitaxel mutageen is.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Macrogolglycerolricinoleaat  
Ethanol 96%  
Watervrij citroenzuur (E330) voor pH-aanpassing

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Macrogolglycerolricinoleaat kan vrijzetting van DEHP [di(2-ethylhexyl)ftalaat] veroorzaken van het plastificeermiddel polyvinylchloride (PVC) materiaal en waarvan het gehalte toeneemt in functie van de tijd en de concentratie. Bijgevolg is het aanbevolen de verdunde oplossingen van Paclitaxel EG te bereiden, te bewaren en toe te dienen door middel van perfusiemateriaal dat geen PVC bevat.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere farmaceutische producten behalve deze die in rubriek 6.6 vermeld zijn.

### **6.3. Houdbaarheid**

Houdbaarheid voor opening:  
2 jaar.

#### Houdbaarheid na opening:

Dit geneesmiddel moet onmiddellijk na opening verdund worden.

#### Houdbaarheid na verdunning:

Chemische en fysische stabiliteit van de bereide oplossing voor infusie werd aangetoond:

- gedurende 27 uur bij 25°C en ambient licht, na verdunning in 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie of 5% glucose oplossing voor infusie.
- gedurende 24 uur bij 25°C en ambient licht, na verdunning in een mengsel van 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie en 5% glucose oplossing voor infusie, of in Ringer's oplossing voor infusie met 5% glucose.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien niet direct gebruikt, dan vallen de bewaartijden en -condities van de klaargemaakte infuusoplossingen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet in de vriezer bewaren.

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

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Heldere type I glazen injectieflacon met fluoropolymeer gecoate butylrubber stop.

Verpakkingsgroottes: 1 injectieflacon met 5 ml, 16,7 ml, 25 ml of 50 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het geneesmiddel is bestemd voor eenmalig gebruik (zie rubriek 6.3). Elke niet gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

#### Verwerking.

Zoals voor alle anti-neoplastische agentia is voorzichtigheid geboden bij de manipulatie van Paclitaxel EG. De verdunning moet worden uitgevoerd door gespecialiseerd personeel, in een speciaal daartoe bestemde ruimte en in aseptische omstandigheden. Er moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden om contact met de huid of slijmvliezen te vermijden. Bij contact met de huid moet de contactplaats worden gewassen met water en zeep. Bij contact met de huid zijn tintelingen, verbranding en roodheid waargenomen. Bij contact met de slijmvliezen, wassen met veel water. Er zijn ook gevallen gemeld van inhalatie met dyspnoe, pijn in de borststreek, branderige keel en misselijkheid tot gevolg.

Indien ongeopende injectieflacons worden gekoeld, kan er een neerslag worden gevormd, die opnieuw oplost met weinig of geen agitatie bij het bereiken van de kamertemperatuur. De kwaliteit van het product wordt hierdoor niet beïnvloed. Indien de oplossing troebel blijft of een onoplosbare neerslag wordt bemerkt, dient de injectieflacon te worden weggegooid.

Chemo-dispensatiestiften of vergelijkbare systemen met punt mogen niet gebruikt worden omdat ze de stop van het flesje zouden kunnen indrukken waardoor het product zijn steriel karakter zou kunnen verliezen.

Bereiding voor intraveneuze toediening.

Paclitaxel EG moet vóór de perfusie worden verdund onder aseptische omstandigheden in 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie of in 5% glucose oplossing voor infusie, of in een mengsel van 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie en 5% glucose oplossing voor infusie, of in Ringer's oplossing voor infusie met 5% glucose. Het oplosmiddel moet in voldoende grote hoeveelheden worden toegevoegd om een Paclitaxel concentratie van 0,3 tot 1,2 mg/ml te verkrijgen.

Enkel heldere oplossingen zonder partikels mogen gebruikt worden.

Microbiologische, chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de verdunde oplossing: zie rubriek 6.3.

Tijdens de bereiding kunnen de oplossingen een troebel uitzicht hebben: dit wordt veroorzaakt door de excipiënten. Die troebelheid verdwijnt niet met het filtreren. Paclitaxel EG moet worden toegediend via een perfusieset voorzien van een micropore filter met een diameter  $\leq 0,22 \mu\text{m}$ . Er werd geen noemenswaardige vermindering van de werkzaamheid vastgesteld tijdens studies waarbij een perfusie met een dergelijke set met filter werd gesimuleerd.

In zeldzame gevallen werd melding gemaakt van een neerslag tijdens de Paclitaxel EG perfusies, doorgaans aan het einde van een perfusieperiode van 24 uur. Hoewel de oorzaak van dat fysische verschijnsel niet is opgehelderd, houdt het waarschijnlijk verband met oververzadiging van de verdunde oplossing. Om het risico op een neerslag te beperken, moet Paclitaxel EG zo snel mogelijk na de verdunning worden gebruikt en zijn schudden en trillingen te vermijden. De benodigdheden voor de perfusie moeten overvloedig gespoeld worden vóór gebruik. Tijdens de perfusie moet het uiterlijk van de oplossing regelmatig worden gecontroleerd. De perfusie dient stopgezet te worden indien een neerslag wordt vastgesteld.

De met PVC geplastificeerde perfusieflacons en -buisjes kunnen DEHP vrijgeven bij contact met Paclitaxel EG. Om de blootstelling van de patiënt aan DEHP te beperken, wordt aanbevolen de verdunde Paclitaxel EG oplossingen te bewaren in flessen (van glas of polypropyleen) of plastic flacons (polypropyleen of polyolefine) en ze toe te dienen door middel van perfusiemateriaal van polyethyleen. De aansluiting van een met PVC geplastificeerd filter (bvb. IVEX-2<sup>®</sup>) aan de in- of uitgang van de perfusieleidingen leidde niet tot een aanzienlijke afgifte van DEHP.

Verwijdering van het gebruikte materiaal.

Elke niet gebruikte oplossing of afvalmateriaal moet worden vernietigd overeenkomstig de procedures voor de behandeling van cytotoxisch ziekenhuisafval.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b 22  
1020 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Injectieflacon van 5 ml:	BE291182
Injectieflacon van 16,7 ml:	BE291191
Injectieflacon van 25 ml:	BE291207
Injectieflacon van 50 ml:	BE291216

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/02/2007

Datum van verlenging van de vergunning: 10/09/2010

## **10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERIZENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2020

Datum van herziening van de tekst: 11/2019