

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paclitaxel Hospira 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

De kwantitatieve samenstelling van elke presentatie is in onderstaande tabel weergegeven:

Presentatie	Sterkte	Hoeveelheid Paclitaxel	Volume van oplossing
30 mg/5 ml	6 mg/ml	30 mg	5 ml
100 mg/16,7 ml	6 mg/ml	100 mg	16,7 ml
150 mg/25 ml	6 mg/ml	150 mg	25 ml
300 mg/50 ml	6 mg/ml	300 mg	50 ml

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit middel bevat 26 g watervrije ethanol per (maximale) doseringseenheid, overeenkomend met 370 mg/kg.

Dit middel bevat macrogolglycerolricinoleaat (gepolyoxyethyleerde ricinusolie), 527 mg per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een heldere, kleurloze tot lichtgele viskeuze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ovariumcarcinoom:

In eerstelijns-chemotherapie voor ovariumcarcinoom is paclitaxel aangewezen voor de behandeling van patiënten met gevorderde ziekte of met een resttumor (> 1 cm) na initiële laparotomie, in combinatie met cisplatine.

In tweedelijns-chemotherapie van ovariumcarcinoom is paclitaxel aangewezen voor de behandeling van gemetastaseerd ovariumcarcinoom na falen van een platinabevattende standaardtherapie.

Borstcarcinoom:

In adjuvant verband is paclitaxel aangewezen voor de behandeling van patiënten met knobbelpositief borstcarcinoom na therapie met anthracycline en cyclofosfamide (AC). De

adjuvante behandeling met paclitaxel dient als alternatief voor de verlengde AC-therapie te worden beschouwd.

Paclitaxel is aangewezen voor de initiële behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd borstcarcinoom, in combinatie met een anthracycline bij patiënten voor wie therapie met anthracycline geschikt is of in combinatie met trastuzumab, bij patiënten met overexpressie van humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER-2) op een 3+ niveau zoals bepaald door immuunhistochemie en voor wie een anthracycline niet geschikt is (zie rubrieken 4.4 en 5.1)

Als monotherapie voor de behandeling van gemetastaseerd borstcarcinoom bij patiënten die niet adequaat hebben gereageerd op een standaardbehandeling met anthracyclines of die niet in aanmerking komen voor een behandeling met anthracyclines.

Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom:

Paclitaxel, in combinatie met cisplatine, is aangewezen voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom bij patiënten die geen kandidaat zijn voor een potentieel curatieve heelkundige ingreep en/of radiotherapie.

AIDS-gerelateerd Kaposi-sarcoom (KS):

Paclitaxel is aangewezen voor de behandeling van patiënten met gevorderd AIDS-gerelateerd Kaposi-sarcoom bij wie een eerdere behandeling met liposomale anthracyclines faalde.

Beperkte werkzaamheidsgegevens ondersteunen deze indicatie; een overzicht van de relevante studies vindt men in rubriek 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Premedicatie: alle patiënten moeten een premedicatie krijgen bestaande uit corticosteroïden, antihistaminica en H₂-receptorantagonisten vóór de toediening van paclitaxel om ernstige overgevoeligheidsreacties te voorkomen. Deze premedicatie kan bestaan uit:

Tabel 1: Premedicatieschema

Premedicatie	Dosis	Toediening vóór paclitaxel
Dexamethason	20 mg oraal* of IV**	Oraal: circa 12 en 6 uur IV: 30 – 60 min
Difenhydramine ***	50 mg IV	30 tot 60 min
Cimetidine of Ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 tot 60 min
*8-20 mg voor KS patiënten ** intraveneus ***of een equivalent antihistaminicum, zoals chloorfenamine 10 mg IV, toegediend 30 tot 60 minuten vóór paclitaxel		

Paclitaxel moet worden toegediend aan de hand van een in-linefilter met een microporeus membraan ≤ 0,22 micron.

Rekening houdend met de mogelijkheid van extravasatie is het raadzaam de infusieplek zorgvuldig te controleren op eventuele infiltratie tijdens de toediening.

Eerstelijns-behandeling van ovariumcarcinoom: hoewel er momenteel alternatieve doseringsschema's voor paclitaxel worden onderzocht, wordt een combinatietherapie van paclitaxel en cisplatine aanbevolen.

In functie van de duur van de infusie, worden er twee verschillende doseringen aanbevolen voor een behandeling met paclitaxel: 175 mg/m² paclitaxel wordt toegediend als een intraveneuze infusie over een periode van drie uur gevolgd door 75 mg/m² cisplatine en de behandeling wordt herhaald met een interval van telkens 3 weken, of 135 mg/m² paclitaxel wordt toegediend als een intraveneus infuus over een periode van 24 uur gevolgd door 75 mg/m² cisplatine en de behandeling wordt herhaald met een interval van telkens 3 weken (zie rubriek 5.1).

Tweedelijns-behandeling van ovariumcarcinoom: de aanbevolen dosis paclitaxel van 175 mg/m² wordt toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen twee kuren.

Adjuvante chemotherapie van borstcarcinoom: de aanbevolen dosis paclitaxel bedraagt 175 mg/m² toegediend over een periode van 3 uur om de 3 weken voor vier kuren, na AC-therapie.

Eerstelijns-chemotherapie van borstcarcinoom: bij gebruik in combinatie met doxorubicine (50 mg/m²) moet paclitaxel 24 uur na doxorubicine toegediend worden. De aanbevolen dosis paclitaxel bedraagt 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).

In combinatie met trastuzumab bedraagt de aanbevolen dosis paclitaxel 175 mg/m² intraveneus toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen twee kuren. Het infuus met paclitaxel mag worden opgestart de dag na de eerste dosis trastuzumab of meteen na de daaropvolgende doses trastuzumab indien de vorige dosis trastuzumab goed werd verdragen.

Tweedelijns-chemotherapie van borstcarcinoom: de aanbevolen dosis paclitaxel bedraagt 175 mg/m² toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen de kuren.

Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom: de aanbevolen dosis paclitaxel bedraagt 175 mg/m² toegediend over een periode van 3 uur gevolgd door 80 mg/m² cisplatine, met een interval van 3 weken tussen twee kuren.

Behandeling van AIDS-gerelateerd KS: de aanbevolen dosis paclitaxel bedraagt 100 mg/m² toegediend als een 3-uurs intraveneus infuus, om de twee weken.

Aanpassing van de dosis: de volgende doses paclitaxel moeten worden toegediend volgens de individuele tolerantie van de patiënt. Paclitaxel mag niet opnieuw worden toegediend tot de neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ voor KS-patiënten) en de plaatjstelling $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ voor KS-patiënten) bedraagt.

Bij patiënten met ernstige neutropenie (neutrofielentelling $< 0,5 \times 10^9/l$ gedurende minimum 7 dagen) of een ernstige perifere neuropathie moet de dosis van de volgende kuren met 20% (25% voor KS-patiënten) worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie: er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisaanpassingen aan te bevelen voor patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dienen niet met paclitaxel behandeld te worden.

Pediatrische patiënten: het gebruik van paclitaxel is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar omwille van gebrek aan gegevens omtrent veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

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

Het concentraat voor oplossing voor infusie moet worden verdund voordat het wordt gebruikt (zie rubriek 6.6) en mag alleen intraveneus worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Paclitaxel is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige overgevoeligheidsreacties op paclitaxel, macrogolglycerolricinoleaat (gepolyoxyethyleerde ricinusolie) (zie rubriek 4.4) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Paclitaxel is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Paclitaxel mag niet worden gebruikt bij patiënten met neutrofielen $< 1,5 \times 10^9/l$ ($< 1 \times 10^9/l$ voor KS-patiënten) of bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$ ($< 75 \times 10^9/l$ voor KS-patiënten) voor de behandeling.

Bij KS is paclitaxel ook gecontra-indiceerd bij patiënten met gelijktijdige, ernstige, niet-gecontroleerde infecties.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dienen niet met paclitaxel behandeld te worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Paclitaxel moet worden toegediend onder het toezicht van een arts die ervaring heeft in het gebruik van chemotherapeutische middelen tegen kanker. Aangezien er significante overgevoeligheidsreacties kunnen optreden, moet er een passende ondersteunende apparatuur beschikbaar zijn.

Rekening houdend met de mogelijkheid van extravasatie is het raadzaam de infusieplek zorgvuldig op eventuele infiltratie te controleren tijdens de toediening van het geneesmiddel.

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

Bij een combinatiebehandeling moet paclitaxel worden toegediend vóór cisplatine (zie rubriek 4.5).

Significante overgevoeligheidsreacties, gekenmerkt door dyspnoe en hypotensie die behandeling vergden, angio-oedeem en algemene urticaria deden zich voor bij $< 1\%$ van de patiënten behandeld met paclitaxel na een adequate premedicatie. Fatale overgevoeligheidsreacties hebben zich voorgedaan bij patiënten ondanks premedicatie. Deze reacties zijn waarschijnlijk histaminegemedieerd. In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties moet de infusie van paclitaxel onmiddellijk worden onderbroken, moet een symptomatische therapie worden opgestart en mag de patiënt niet opnieuw met paclitaxel behandeld worden. Macrogolglycerolricinoleaat (gepolyoxyethyleerde ricinusolie), een hulpstof in dit geneesmiddel, kan deze reacties veroorzaken.

Myelosuppressie vooral neutropenie, is de dosisbeperkende toxiciteit. De nadirs voor neutrofielen werden na een mediane periode van 11 dagen bereikt. Een frequente controle van de bloedtellingen moet worden opgestart. De patiënten mogen niet opnieuw worden behandeld tot de neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ($\geq 1 \times 10^9/l$ voor KS-patiënten) bedraagt en de bloedplaatjes opnieuw $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 75 \times 10^9/l$ voor KS-patiënten) bedragen.

In het klinische onderzoek voor KS, kregen de meerderheid van de patiënten, granulocyt-kolonie-stimulerende factor (G-CSF) toegediend.

Ernstige hartgeleidingsstoornissen werden zelden gemeld bij *monotherapie met paclitaxel*. Indien de patiënten significante geleidingsstoornissen ontwikkelen tijdens de toediening van paclitaxel, moet men een passende therapie toedienen en een permanente hartbewaking opzetten tijdens de verdere behandeling met paclitaxel.

Hypotensie, hypertensie en bradycardie werden waargenomen tijdens de toediening van paclitaxel; de patiënten zijn meestal asymptomatisch en vergen geen behandeling. Het is raadzaam de vitale tekenen frequent te controleren, vooral tijdens het eerste uur van de infusie van paclitaxel. Ernstige cardiovasculaire voorvallen werden frequenter waargenomen bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom dan bij patiënten met borst- of ovariumcarcinoom. Eén enkel geval van paclitaxel gerelateerd hartfalen werd geobserveerd tijdens een klinische studie naar AIDS-KS.

Wanneer paclitaxel wordt gebruikt in combinatie met doxorubicine of trastuzumab voor een initiële behandeling van gemetastaseerd borstcarcinoom, moet er aandacht worden besteed aan de bewaking van de hartfunctie. Patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met paclitaxel in deze combinaties, moeten een initieel hartonderzoek ondergaan, met inbegrip van anamnese, lichamelijk onderzoek, elektrocardiogram (ECG), echocardiogram, en/of een MUGA-scan (Multiple Gated Acquisition). De hartfunctie moet verder worden bewaakt tijdens de behandeling (b.v. elke drie maanden).

Een bewaking kan helpen bij het identificeren van patiënten die cardiale disfunctie ontwikkelen en behandelende artsen dienen zorgvuldig de cumulatieve dosis (mg/m²) van het toegediende anthracycline te beoordelen bij het bepalen van de frequentie van de beoordelingen van de ventriculaire functie. Indien testen een verslechtering van de hartfunctie indiceren, zelfs asymptomatisch, dienen behandelende artsen zorgvuldig de klinische voordelen van verdere therapie af te wegen tegen het potentieel om hartschade te veroorzaken, met inbegrip van potentieel onomkeerbare schade. Als verdere behandeling wordt toegediend, dient de bewaking van de hartfunctie frequenter te gebeuren (b.v. elke 1-2 kuren). *Voor meer details zie de Samenvatting van de Productkenmerken van trastuzumab of doxorubicine.*

Perifere neuropathie: perifere neuropathie komt vaak voor, maar de ontwikkeling van ernstige symptomen is zeldzaam. In ernstige gevallen is een dosisverlaging met 20% (25% voor KS-patiënten) aanbevolen voor alle volgende toedieningen van paclitaxel. Bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom resulteerde de toediening van paclitaxel in combinatie met cisplatine in een grotere incidentie van ernstige neurotoxiciteit dan bij toediening van paclitaxel in monotherapie. Bij eerstlijns-behandeling van patiënten met ovariumcarcinoom resulteerde toediening van paclitaxel als een 3-uurs infusie gecombineerd met cisplatine in een grotere incidentie van ernstige neurotoxiciteit dan de toediening van een combinatie van cyclofosfamide en cisplatine.

Leverinsufficiëntie: Patiënten met leverinsufficiëntie kunnen een verhoogd risico hebben van toxiciteit, vooral graad III-IV myelosuppressie. Er zijn geen bewijzen dat de toxiciteit van paclitaxel toeneemt wanneer het geneesmiddel wordt toegediend in een 3-uurs infuus aan patiënten met een mild abnormale leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige cholestase vóór de behandeling. Wanneer paclitaxel wordt gegeven als een langere infusie, kan men een verhoogde myelosuppressie vaststellen bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie. De patiënten moeten van dichtbij worden gecontroleerd op de ontwikkeling van een ernstige myelosuppressie (zie rubriek 4.2). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisaanpassingen aan te bevelen bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dienen niet met paclitaxel behandeld te worden.

Informatie over hulpstoffen: Dit middel bevat 393 mg alcohol (ethanol) per ml (49,7% v/v). De hoeveelheid per dosis in dit middel komt overeen met 650 ml bier of 260 ml wijn. Als een dosis van 220 mg/m² van dit geneesmiddel wordt toegediend aan een volwassene van 70 kg zou dit leiden tot een blootstelling van 370 mg/kg ethanol. Dit kan een stijging van de bloed alcohol concentratie (BAC) veroorzaken van ongeveer 62 mg/100 ml. Ter vergelijking: voor een volwassene die een glas wijn of 500 ml bier drinkt, is de BAC waarschijnlijk ongeveer 50 mg/100 ml. Dit kan schadelijk zijn voor patiënten die lijden aan alcoholisme. Hiermee moet ook rekening worden gehouden bij het overwegen van het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen en hoogrisicogroepen, zoals mensen met een leveraandoening of epilepsie. De hoeveelheid ethanol in dit geneesmiddel kan de effecten van andere geneesmiddelen veranderen. Gelijktijdig gebruik van medicijnen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten kan leiden tot accumulatie van ethanol en bijwerkingen veroorzaken, in het bijzonder bij patiënten met lage of immature metabole capaciteit. Aangezien dit middel meestal over een periode van 3 uur wordt toegediend, zal het effect van alcohol minder zijn.

Intra-arterieel: er dient speciale aandacht te worden besteed aan het vermijden van de intra-arteriële toediening van paclitaxel. In studies bij dieren waarbij de lokale tolerantie werd gemeten, werden er ernstige weefselreacties waargenomen bij een intra-arteriële toediening.

Pseudomembraneuze colitis werd ook gemeld, zelden, waaronder gevallen bij patiënten die geen gelijktijdige behandeling met antibiotica hadden gekregen. Deze reactie moet worden overwogen in de differentiaaldiagnose van ernstige of aanhoudende gevallen van diarree die zich voordoen tijdens of kort na de behandeling met paclitaxel.

Een combinatie van pulmonale radiotherapie en behandeling met paclitaxel (los van de volgorde van behandeling) kan de ontwikkeling van interstitiële pneumonitis bevorderen.

In verschillende experimentele systemen is gebleken dat paclitaxel teratogeen, embryotoxisch en mutageen is. Daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd contraceptieve maatregelen voor henzelf en/of hun seksuele partners tijdens en gedurende minstens 6 maanden na de behandeling nemen (zie rubriek 4.6). Aan mannelijke patiënten wordt aangeraden te rade te gaan bij hun arts over het bewaren van sperma vóór behandeling omdat een behandeling van paclitaxel onomkeerbare onvruchtbaarheid met zich zou kunnen brengen.

Bij KS-patiënten is ernstige mucositis zeldzaam. Bij ernstige reacties moet men de dosis van paclitaxel met 25% verminderen.

Er zijn meldingen geweest van verminderde gezichtsscherpte als gevolg van cystoïd macula-oedeem (CMO) gedurende de behandeling met paclitaxel en andere taxanen. Patiënten bij wie het gezichtsvermogen afneemt gedurende de behandeling met paclitaxel dienen onmiddellijk een volledig oogheelkundig onderzoek te ondergaan. De behandeling met paclitaxel dient te worden gestaakt als de diagnose van CMO wordt bevestigd. De clinici moeten overwegen of de voordelen van het hernemen van de behandeling met paclitaxel na het helen van het CMO worden verwacht de risico's van het voortzetten van de therapie te overtreffen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Cisplatine: het is raadzaam paclitaxel toe te dienen vóór cisplatine. Wanneer paclitaxel wordt toegediend vóór cisplatine, is het veiligheidsprofiel van paclitaxel consistent met het profiel dat wordt gemeld wanneer de stof in monotherapie wordt gebruikt. De toediening van paclitaxel na

cisplatine leidt tot een grotere myelosuppressie en een circa 20% daling van de paclitaxelklaring.

Bij gynaecologische kankers lopen patiënten die behandeld worden met paclitaxel en cisplatine, mogelijk een verhoogd risico op nierfalen tegenover cisplatine alleen.

Doxorubicine: Doxorubicine en zijn actieve metaboliëten worden minder geëlimineerd wanneer paclitaxel en doxorubicine sneller na elkaar gegeven worden. Daarom moet paclitaxel voor de initiële behandeling van gemetastaseerd borstcarcinoom 24 uur na doxorubicine toegediend worden (zie rubriek 5.2).

Sequentie-effecten, gekenmerkt door ernstigere episodes van neutropenie en stomatitis, zijn waargenomen bij gecombineerd gebruik van paclitaxel en doxorubicine wanneer paclitaxel voorafgaand aan doxorubicine werd toegediend en de geneesmiddelen langer dan de aanbevolen infusietijden werden gebruikt (paclitaxel toegediend gedurende 24 uur; doxorubicine gedurende 48 uur).

Actieve stoffen die in de lever worden gemetaboliseerd:

Het metabolisme van paclitaxel wordt (gedeeltelijk) gekatalyseerd door cytochroom P450 isoenzymen CYP2C8 en CYP3A4. In afwezigheid van een PK-onderzoek naar geneesmiddeleninteracties dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer paclitaxel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C8 of CYP3A4 remmen (bijv. ketoconazol en andere imidazool antifungusmiddelen, erythromycine, fluoxetine, gemfibrozil, deferasirox, trimethoprim, 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, sint-janskruid) wordt niet geadviseerd omdat de werkzaamheid kan worden aangetast door lagere blootstelling aan paclitaxel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Paclitaxel is zowel embryo- als foetotoxisch bij konijnen (zie ook rubriek 5.3).

Over het gebruik van paclitaxel tijdens de zwangerschap zijn niet voldoende gegevens beschikbaar; vermoedelijk veroorzaakt paclitaxel net als andere cytotoxica bij toediening tijdens de zwangerschap schade aan de foetus.

Paclitaxel Hospira concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de patiënte behandeling met paclitaxel vereist.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet zwangerschap ten stelligste worden ontraden; de behandelende arts moet onmiddellijk van een eventuele zwangerschap op de hoogte worden gesteld. Vrouwen en mannen van vruchtbare leeftijd en/of hun partners dienen tot minstens 6 maanden na behandeling met paclitaxel effectieve anticonceptiva te gebruiken.

Er moet rekening gehouden worden met het ethanolgehalte van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of paclitaxel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Paclitaxel is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding. Tijdens de duur van de behandeling met paclitaxel moet de borstvoeding stopgezet worden (zie rubriek 4.3).

Er moet rekening gehouden worden met het ethanolgehalte van dit geneesmiddel bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Paclitaxel vermindert de vruchtbaarheid bij ratten (zie ook rubriek 5.3).

Omwille van mogelijke onvruchtbaarheid dienen mannelijke patiënten advies in te winnen over het invriezen van sperma voor er met een behandeling met paclitaxel wordt gestart.

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

De hoeveelheid ethanol in dit geneesmiddel kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken aantasten (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Tenzij anders wordt aangegeven, heeft de bespreking hiervan betrekking op een algemene veiligheidsdatabase van 812 patiënten met solide tumoren, behandeld met paclitaxel in monotherapie in klinische studies. Rekening houdend met de zeer bijzondere aard van de KS-populatie, wordt aan het einde van deze rubriek een speciaal hoofdstuk gepresenteerd op basis van een klinisch onderzoek met 107 patiënten.

De frequentie en de ernst van de bijwerkingen, tenzij anders wordt aangegeven, zijn meestal dezelfde tussen patiënten die paclitaxel krijgen voor de behandeling van ovariumcarcinoom, borstcarcinoom of niet-kleincellig longcarcinoom. Geen van de vastgestelde toxiciteiten werd duidelijk beïnvloed door leeftijd.

De meest frequente significante bijwerking was **myelosuppressie**. Ernstige neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) deed zich voor bij 28% van de patiënten, maar was niet gekoppeld aan koortsprijden. Slechts 1% van de patiënten hadden last van ernstige neutropenie gedurende ≥ 7 dagen. Trombocytopenie werd gemeld bij 11% van de patiënten. Drie procent van de patiënten hadden minstens één keer tijdens de studie lage bloedplaatjeswaarden van $< 50 \times 10^9/l$. Anemie werd waargenomen bij 64% van de patiënten, maar was ernstig ($Hb < 8,1$ g/dl) bij slechts 6% van de patiënten. De incidentie en de ernst van anemie is gerelateerd aan de hemoglobinestatus bij aanvang van de behandeling.

Neurotoxiciteit, vooral **perifere neuropathie**, bleek frequenter en ernstiger te zijn bij een 175 mg/m^2 3-uurs infusie (85% neurotoxiciteit, 15% ernstig) dan bij een 135 mg/m^2 24-uurs infusie (25% perifere neuropathie, 3% ernstig) wanneer paclitaxel werd gecombineerd met cisplatine. Bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom en bij patiënten met ovariumcarcinoom behandeld met paclitaxel gedurende 3 uur gevolgd door cisplatine, was er een duidelijke toename van de incidentie van ernstige neurotoxiciteit. Perifere neuropathie kan zich voordoen na de eerste kuur en kan verslechteren naarmate de blootstelling aan paclitaxel toeneemt. Perifere neuropathie was in enkele gevallen de oorzaak voor de stopzetting van de behandeling met paclitaxel. Sensoriële symptomen verbeteren of verdwijnen meestal binnen enkele maanden na de stopzetting van een behandeling met paclitaxel. Verder is aangetoond dat perifere neuropathieën langer kunnen aanhouden dan 6 maanden na stopzetting van paclitaxel. Vooraf bestaande neuropathieën die resulteren uit vroegere behandelingen zijn geen contra-indicatie voor een behandeling met paclitaxel.

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

Een significante overgevoeligheidsreactie met mogelijke fatale afloop (omschreven als hypotensie die behandeling vergde, angio-oedeem, respiratoire problemen die een bronchodilaterende behandeling noodzakelijk maakten, of gegeneraliseerde urticaria) deed zich voor bij twee (< 1%) patiënten. 34% van de patiënten (17% van alle kuren) hadden last van milde overgevoeligheidsreacties. Deze kleinere reacties, vooral opvliegers en huiduitslag, vergden geen therapeutische tussenkomst en verhinderden ook niet dat paclitaxel verder kon worden toegediend.

Cystoïd macula-oedeem (CMO): Er zijn meldingen geweest van verminderde gezichtsscherpte als gevolg van CMO gedurende de behandeling met paclitaxel en andere taxanen. Patiënten bij wie het gezichtsvermogen afneemt gedurende de behandeling met paclitaxel dienen onmiddellijk volledig oogheelkundig onderzoek te ondergaan.

Reacties op de plaats van de injectie tijdens de intraveneuze toedieningen kunnen leiden tot lokaal oedeem, pijn, erytheem en verharding; een eventuele extravasatie kan leiden tot cellulitis. Vervellen en/of schilfering van de huid is gemeld, soms gerelateerd aan extravasatie. Er kan ook huidverkleuring optreden. Zelden werd er een heroptreden van huidreacties op de plaats van een vorige extravasatie gemeld na de toediening van paclitaxel op een andere plek (zogenaamde 'recall'). Er is momenteel geen specifieke behandeling gekend voor reacties op extravasatie.

In sommige gevallen deed er zich tijdens langdurige infusie of met een vertraging van een week tot 10 dagen een reactie op de injectieplek voor.

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

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

Onderstaande tabel geeft een opsomming van de bijwerkingen die zijn geassocieerd met de toediening van paclitaxel in monotherapie als een 3-uurs infusie bij gemetastaseerd carcinoom (812 patiënten behandeld in klinische studie) en zoals gemeld bij de bewaking na het op de markt brengen* van paclitaxel ongeacht de ernst.

De frequentie van de bijwerkingen die hieronder zijn opgesomd, wordt gedefinieerd met gebruik van 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).

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Zeer vaak: infectie (hoofdzakelijk infecties van de urinewegen en bovenste luchtwegen), met gemelde gevallen van fatale afloop
Soms: septische shock
Zelden*: pneumonie, peritonitis, sepsis
Zeer zelden*: pseudomembraneuze colitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Zeer vaak: myelosuppressie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, bloedingen

Zelden*: Febriele neutropenie

	Zeer zelden*: acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom Niet bekend: diffuse intravasale stolling (DIS)
Immuunsysteemaandoeningen:	Zeer vaak: milde overgevoeligheidsreacties (vooral opvliegers en huiduitslag) Soms: significante overgevoeligheidsreacties die behandeling vergen (zoals hypotensie, angioneurotisch oedeem, respiratoire problemen, gegeneraliseerde urticaria, rillingen, rugpijn, pijn in de borstkas, tachycardie, buikpijn, pijn in de extremiteiten, diaforese en hypertensie) Zelden*: anafylactische reacties Zeer zelden*: anafylactische shock Niet bekend*: bronchospasme
Stofwisselings- en voedingsstoornissen:	Zelden*: dehydratie Zeer zelden: anorexie Niet bekend: tumorlyssyndroom
Psychische stoornissen:	Zeer zelden *: verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen:	Zeer vaak: neurotoxiciteit (vooral: perifere neuropathie**) Zelden*: motorneuropathie (met lichte distale zwakheid als gevolg) Zeer zelden*: autonome neuropathie (die resulteert in paralytische ileus en orthostatische hypotensie), grand mal epilepsie, convulsies, encefalopathie, duizeligheid, hoofdpijn, ataxie
Oogaandoeningen:	Zeer zelden*: oogzenuwstoornissen en/of stoornissen van het gezichtsvermogen (scotomata scintillans), vooral bij patiënten die een hogere dan de aanbevolen dosis hebben gekregen Niet bekend*: maculair oedeem, fotopsie, glasvochttroebeling
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	Zeer zelden: ototoxiciteit, gehoorverlies, tinnitus, draaierigheid
Hartaandoeningen:	Vaak: bradycardie Soms: cardiomyopathie, asymptomatische ventriculaire tachycardie, tachycardie met bigeminie, atrioventriculair blok en syncope, myocardinfarct Zelden: hartfalen Zeer zelden*: atriumfibrillatie, supraventriculaire

	tachycardie
Bloedvataandoeningen:	Zeer vaak: hypotensie Soms: hypertensie, trombose, tromboflebitis Zeer zelden *: shock Niet bekend*: flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen :	Zelden*: dyspnoe, pleurale effusie, interstitiële pneumonie, longfibrose, pulmonaire embolie, ademhalingsinsufficiëntie Zeer zelden*: hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen:	Zeer vaak: nausea, braken, diarree Zelden*: darmobstructie, darmperforatie, ischemische colitis, pancreatitis Zeer zelden*: mesenterische trombose, neutropenische colitis, oesofagitis, constipatie, ascites
Lever- en galaandoeningen:	Zeer zelden*: hepatische necrose, hepatische encefalopathie (beide met gemelde gevallen van fatale afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Zeer vaak: alopecie Vaak: tijdelijke en milde veranderingen aan nagels en huid Zelden*: pruritus, huiduitslag, erytheem Zeer zelden*: Stevens-Johnson-syndroom, epidermale necrolyse, multiform erytheem, exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholyse (patiënten in behandeling moeten zonbescherming dragen aan handen en voeten) Niet bekend*: palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom
Sketletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen:	Zeer vaak: artralgie, myalgie Niet bekend*: Systemische lupus erythematoses, sclerodermie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Zeer vaak: slijmvliesontsteking Vaak: reacties op de injectieplaats (waaronder gelokaliseerd oedeem, pijn, erytheem, verharding, extravasatie kan soms resulteren in cellulitis, huidfibrose en huidnecrose)

Zelden*: asthenie, pyrexie, oedeem, malaise

Onderzoeken:

Vaak: ernstige verhoging van AST (serum-glutamaat-oxaalacetaat-transaminase (SGOT)), ernstige toename in de alkalische fosfatase

Soms: ernstige verhoging van bilirubine

zelden*: verhoging van creatinine in het bloed

*Bijwerkingen gerapporteerd in het postmarketingonderzoek en die kunnen worden toegeschreven aan paclitaxel, ongeacht het behandelingsregime.

** Kan langer dan 6 maanden na stopzetting van paclitaxel aanhouden zoals gerapporteerd in het postmarketingonderzoek naar paclitaxel.

Borstkankerpatiënten die adjuvant paclitaxel kregen na AC, ondervonden meer neurosensorische toxiciteit, overgevoelighedsreacties, artralgie/myalgie, anemie, infectie, koorts, misselijkheid/braken en diarree dan patiënten die alleen AC kregen. De frequentie van deze bijwerkingen was echter consistent met het gebruik van paclitaxel in monotherapie, zoals hierboven gemeld.

Combinatiebehandeling

De volgende bespreking verwijst naar twee grote onderzoeken betreffende de eerstelijns-chemotherapie van ovariumcarcinoom (paclitaxel + cisplatine: meer dan 1.050 patiënten); twee fase III onderzoeken bij de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd borstcarcinoom: één die de combinatie met doxorubicine (paclitaxel + doxorubicine: 267 patiënten) onderzoekt en een ander die de combinatie met trastuzumab onderzoekt (een geplande subgroepanalyse, paclitaxel + trastuzumab: 188 patiënten) en twee fase III onderzoeken voor de behandeling van gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (paclitaxel + cisplatine: meer dan 360 patiënten) (zie rubriek 5.1).

Bij toediening van paclitaxel als een 3-uurs infusie voor de eerstelijns-chemotherapie van ovariumcarcinoom werden neurotoxiciteit, artralgie/myalgie en overgevoeligheid als meer frequent en ernstiger gemeld bij patiënten behandeld met paclitaxel gevolgd door cisplatine dan bij patiënten behandeld met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine. Myelosuppressie bleek minder frequent en ernstig te zijn bij paclitaxel als een 3-uurs infusie gevolgd door cisplatine vergeleken met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine.

Bij gebruik van paclitaxel in combinatie met doxorubicine, moet paclitaxel 24 uur na doxorubicine worden toegediend. Voor de eerstelijns-chemotherapie van gemetastaseerd borstcarcinoom werden neutropenie, anemie, perifere neuropathie, artralgie/myalgie, asthenie, koorts en diarree meer frequent en ernstiger gemeld, wanneer paclitaxel (220 mg/m²) toegediend werd als een 3-uurs infusie 24 uur na doxorubicine (50 mg/m²), in vergelijking met de 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 het regime van paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicine (50 mg/m²) dan bij het standaard FAC-regime. Het is mogelijk dat misselijkheid en braken in de paclitaxel/doxorubicine-arm minder frequent en ernstig waren door het gebruik van corticosteroïden.

Bij toediening van paclitaxel als een 3-uurs infusie in combinatie met trastuzumab voor de eerstelijns-behandeling van patiënten met gemetastaseerd borstcarcinoom, werden de volgende voorvallen (ongeacht hun relatie met paclitaxel of trastuzumab) meer frequent gemeld dan bij paclitaxel in monotherapie: hartfalen (8% vs 1%), infectie (46% vs 27%), rillingen (42% vs

4%), koorts (47% vs 23%), hoesten (42% vs 22%), huiduitslag (39% vs 18%), artralgie (37% vs 21%), tachycardie (12% vs 4%), diarree (45% vs 30%), hypertonie (11% vs 3%), epistaxis (18% vs 4%), acne (11% vs 3%), herpes simplex (12% vs 3%), accidentele letsels (13% vs 3%), slapeloosheid (25% vs 13%), rinitis (22% vs 5%), sinusitis (21% vs 7%), en reactie op de van injectieplaats (7% vs 1%). Een aantal van die frequentieverschillen kunnen te wijten zijn aan een hoger aantal en een langere duur van de behandelingen met paclitaxel/trastuzumab-combinatie vs paclitaxel in monotherapie. Ernstige voorvallen werden gemeld in gelijke mate voor paclitaxel/trastuzumab en paclitaxel in monotherapie.

Wanneer doxorubicine bij gemetastaseerd borstcarcinoom toegediend werd in combinatie met paclitaxel, werden **abnormaliteiten in de hartcontractie** waargenomen ($\geq 20\%$ minder linkerventrieklejectiefractie) bij 15% van de patiënten tegenover 10% bij het standaard FAC-regime. **Congestief hartfalen** werd waargenomen bij $< 1\%$, zowel in de paclitaxel/doxorubicine-arm als de standaard FAC-arm. De toediening van trastuzumab in combinatie met paclitaxel bij patiënten die voorheen waren behandeld met anthracyclines leidde tot een verhoogde frequentie en ernst van **cardiale disfunctie** in vergelijking met patiënten behandeld met paclitaxel in monotherapie (New York Heart Association (NYHA) klasse I/II 10% vs 0%; NYHA klasse III/IV 2% vs 1%) en werd zelden geassocieerd met overlijden (zie Samenvatting van de Productkenmerken van trastuzumab). Met uitzondering van enkele zeldzame gevallen reageerden alle patiënten op een passende medische behandeling.

Stralingspneumonitis werd gemeld bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie krijgen.

AIDS-gerelateerd Kaposi-sarcoom

Behalve voor hematologische en hepatische bijwerkingen (zie infra), zijn de frequentie en de ernst van de bijwerkingen meestal gelijklopend tussen KS-patiënten en patiënten behandeld met paclitaxel in monotherapie voor andere solide tumoren, op basis van een klinisch onderzoek bij 107 patiënten.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: myelosuppressie was de belangrijkste dosisbeperkende toxiciteit. Neutropenie is de belangrijkste hematologische toxiciteit. Tijdens de eerste behandelingskuur trad er ernstige neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) op bij 20% van de patiënten. Tijdens de hele behandelingsperiode werd er ernstige neutropenie vastgesteld bij 39% van de patiënten. Neutropenie hield aan gedurende > 7 dagen bij 41% en gedurende 30-35 dagen bij 8% van de patiënten. De neutropenie verdween vanzelf binnen de 35 dagen bij alle patiënten die werden opgevolgd. De incidentie van graad-4 neutropenie gedurende ≥ 7 dagen bedroeg 22%.

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

Trombocytopenie werd geobserveerd bij 50% van de patiënten en was ernstig ($< 50 \times 10^9/l$) bij 9% van hen. Bij slechts 14% bleek de bloedplaatjestelling minstens één keer tijdens de behandeling te dalen ($< 75 \times 10^9/l$). Bloedingepisodes gerelateerd aan paclitaxel werden gemeld bij $< 3\%$ van de patiënten, maar de hemorragische episoden waren gelokaliseerd.

Anemie ($Hb < 11$ g/dl) werd geobserveerd bij 61% van de patiënten en was ernstig ($Hb < 8$ g/dl) bij 10%. Er waren transfusies van rode bloedcellen nodig bij 21% van de patiënten.

Lever- en galaandoeningen: bij de patiënten ($> 50\%$ behandeld met protease-inhibitoren) met een normale leverfunctie als uitgangswaarde, hadden respectievelijk 28%, 43% en 44% verhogingen van bilirubine, alkalinefosfatase en AST (SGOT). Voor elk van deze parameters waren de verhogingen ernstig in 1% van de gevallen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Er is geen gekend antidotum voor een overdosis van paclitaxel.

In geval van overdosering moet de patiënt van nabij worden opgevolgd. Behandeling dient gericht te worden op de belangrijkste te verwachten toxiciteiten: myelosuppressie, perifere neurotoxiciteit en mucositis.

Overdosering bij pediatrische patiënten kan gepaard gaan met een acute ethanoltoxiciteit.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische stoffen/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 de depolymerisatie ervan te verhinderen. Deze stabiliteit inhibeert de normale dynamische reorganisatie van het microtubulaire netwerk, dat essentieel is voor de vitale cellulaire functies tijdens de interfase en de mitose. Daarbij induceert paclitaxel de vorming van abnormale reeksen of bundels van microtubuli tijdens de gehele celcyclus en de vorming van meerdere stervormige structuren van microtubuli tijdens de mitose.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In de eerstelijns-behandeling van ovariumcarcinoom werden de veiligheid en werkzaamheid van paclitaxel geëvalueerd in twee grote gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken (vergeleken met cyclofosfamide 750 mg/m² + cisplatine 75 mg/m²).

In het Intergroup onderzoek (BMS CA 139-209) kregen meer dan 650 patiënten met stadium II_{b-c}, III of IV primair ovariumcarcinoom een maximum van 9 behandelingskuren met paclitaxel (175 mg/m² gedurende 3 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m²) of de controlebehandeling. De tweede belangrijke klinische studie (GOG111 / B-MS CA139-022) evalueerde een maximum van 6 behandelingskuren met paclitaxel (135 mg/m² gedurende 24 uur) geassocieerd met cisplatine (75 mg/m²) of de controlebehandeling bij meer dan 400 patiënten met stadium III of IV primair ovariumcarcinoom, met een resttumor > 1 cm na stageringslaparotomie of met afgelegen metastasen. Hoewel de twee verschillende doseringen niet direct met elkaar werden vergeleken, hadden patiënten in beide onderzoeken met paclitaxel en cisplatine een significant hogere responsgraad, langere tijd tot progressie en een langere overlevingstijd vergeleken met patiënten onder standaardtherapie. Toegenomen neurotoxiciteit en artralgie/myalgie maar verminderde myelosuppressie werden geobserveerd bij patiënten met gevorderd ovariumcarcinoom die behandeld werden met een 3-uurs infusie van paclitaxel/cisplatine vergeleken met patiënten die cyclofosfamide /cisplatine kregen.

Bij de adjuvante behandeling van borstcarcinoom werden 3.121 patiënten met knobbelpositief borstcarcinoom behandeld met adjuvante paclitaxel-therapie of geen chemotherapie na vier kuren doxorubicine en cyclofosfamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). Mediane follow-up bedroeg 69 maanden. Globaal gezien daalde het risico op ziekteherval bij paclitaxel-patiënten significant met 18% tegenover patiënten die alleen AC kregen ($p = 0,0014$). Ook het risico op overlijden verminderde significant met 19% ($p = 0,0044$) tegenover patiënten die alleen AC kregen. Retrospectieve analyses tonen een voordeel in alle patiëntensubgroepen. Bij patiënten met hormoonreceptornegatieve/ onbekende tumoren daalde het risico op ziekteherval met 28% (95% BI: 0,59-0,86). In de patiëntensubgroep met hormoonreceptorpositieve tumoren verminderde het risico op ziekteherval dan weer met 9% (95% BI: 0,78-1,07). De opzet van het onderzoek onderzocht echter niet het effect van verlengde AC-therapie na 4 kuren. Op basis van deze studie alleen is het niet uitgesloten dat de waargenomen effecten deels te wijten zijn aan het verschil in duur van de chemotherapie tussen de twee armen (AC 4 kuren; AC + paclitaxel 8 kuren). Daarom moet een adjuvante behandeling met paclitaxel als een alternatief beschouwd worden voor verlengde AC-therapie.

Een tweede grote klinische studie betreffende de adjuvante therapie voor knobbelpositief borstcarcinoom had een gelijkaardige opzet. Er werden 3.060 patiënten gerandomiseerd naar een groep die al dan niet vier kuren paclitaxel kreeg in een hogere dosis van 225 mg/m² na vier kuren AC (NSABP B-28, BMS CA139-270). Bij een mediane follow-up van 64 maanden verminderde het risico op ziekteherval bij patiënten die paclitaxel kregen significant met 17% in vergelijking met patiënten die AC alleen kregen ($p = 0,006$). Bij een behandeling met paclitaxel daalde ook het risico op overlijden met 7% (95% BI: 0,78-1,12). Alle subgroepanalyses waren ten gunste van de paclitaxel-arm. In dit onderzoek hadden patiënten met een hormoonreceptorpositieve tumor een reductie van het risico van ziekteherval van 23% daalde (95% BI: 0,6-0,92). In de subgroep met patiënten met een hormoonreceptornegatieve tumor verminderde het risico van ziekteherval met 10% (95% BI: 0,7-1,11).

In de eerstelijns-behandeling van gemetastaseerd borstcarcinoom werden de doeltreffendheid en de veiligheid van paclitaxel geëvalueerd in twee pivotale, fase III-, gerandomiseerde, gecontroleerde open-label onderzoeken.

In de eerste studie (BMS CA139-278) werd een vergelijking gemaakt tussen de combinatie van een bolus doxorubicine (50 mg/m²) na 24 uur paclitaxel (220 mg/m² via een 3-uurs infusie) (AT) enerzijds en het standaard FAC-regime anderzijds (5-FU 500 mg/m², doxorubicine 50 mg/m², cyclofosfamide 500 mg/m²), beide toegediend om de drie weken gedurende acht kuren. Aan deze gerandomiseerde studie namen 267 patiënten met gemetastaseerd borstcarcinoom deel, die eerder geen chemotherapie ondergingen of alleen chemotherapie zonder anthracycline in adjuvant verband kregen. Uit de resultaten bleek een significant verschil in tijd tot progressie tussen de patiënten die AT kregen en de patiënten die FAC kregen (8,2 vs 6,2 maanden; $p = 0,029$). De mediane overleving was gunstiger bij paclitaxel/doxorubicine dan bij FAC (23,0 vs 18,3 maanden; $p = 0,004$). In de AT- en FAC-behandelingsarm kregen respectievelijk 44% en 48% chemotherapie als follow-up die respectievelijk bij 7% en 50% taxanen bevatte. De algemene responsgraad lag ook significant hoger in de AT-arm dan in de FAC-arm (68% vs 55%). Complete respons kwam voor bij 19% van de patiënten in de paclitaxel/doxorubicinearm tegenover bij 8% van de patiënten in de FAC-arm. Een geblindeerde, onafhankelijke beoordeling bevestigde vervolgens alle doeltreffendheidsresultaten.

In de tweede studie werden de doeltreffendheid en de veiligheid van de combinatie met paclitaxel en trastuzumab geëvalueerd in een geplande subgroepanalyse (gemetastaseerd borstcarcinoom bij patiënten, die eerder zijn behandeld met adjuvante anthracyclines) van de studie HO648g. De werkzaamheid van trastuzumab in combinatie met paclitaxel werd niet bewezen bij patiënten die niet eerder met adjuvante anthracyclines werden behandeld. De combinatie van trastuzumab (4 mg/kg als oplaaddosis, daarna wekelijks 2 mg/kg) en paclitaxel (175 mg/m²) als een 3-uurs infuus elke drie weken werd vergeleken met paclitaxel in

monotherapie (175 mg/m²) als een 3-uurs infuus elke drie weken bij 188 patiënten met gemetastaseerd borstcarcinoom die een overexpressie hebben van HER-2 (2+ of 3+ zoals gemeten met een immunohistochemische methode) en die voorbehandeld waren met een anthracyclines. 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 in verband met de tijd tot progressie (6,9 t.o.v. 3,0 maanden), responsgraad (41% t.o.v. 17%) en duur van de respons (10,5 t.o.v. 4,5 maanden) in vergelijking met paclitaxel in monotherapie. De meest significante toxiciteit die werd gezien bij de paclitaxel/trastuzumab-combinatie was cardiale disfunctie (zie 4.8).

Bij de behandeling van zeer gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom werd paclitaxel in een dosering van 175 mg/m² gevolgd door cisplatine 80 mg/m² bestudeerd in twee fase III onderzoeken (367 patiënten met een paclitaxel-behandeling). Beide onderzoeken waren gerandomiseerd één waarin paclitaxel vergeleken werd met een behandeling van 100 mg/m² cisplatine; in de andere studie werd paclitaxel vergeleken met teniposide 100 mg/m² gevolgd door cisplatine 80 mg/m² (367 patiënten in de controlegroep). De resultaten in elk onderzoek waren gelijklopend. Voor het primaire eindpunt mortaliteit was er geen significant verschil tussen de behandeling met paclitaxel en de controlebehandeling (mediane overleving was 8,1 en 9,5 maanden in de paclitaxel-groepen, 8,6 en 9,9 maanden in de controlegroepen). Voor de mediane tijd van progressie van de ziekte was er geen significant verschil tussen beide behandelingen. Er was een significant voordeel voor wat betreft de klinische respons. Studies met betrekking tot de levenskwaliteit suggereren een voordeel voor behandeling met paclitaxel wat betreft verlies aan eetlust en geven duidelijk bewijs voor een nadeel van paclitaxel voor wat betreft perifere neuropathie ($p < 0,008$) bij een combinatiebehandeling.

Voor de behandeling van AIDS-gerelateerd KS werden de werkzaamheid en de veiligheid van paclitaxel onderzocht in een niet-comparatieve studie bij patiënten met gevorderd KS, die voordien waren behandeld met een systemische chemotherapie. Het primaire eindpunt was de beste tumorrespons. Van de 107 patiënten werden 63 als resistent voor liposomale anthracyclines beschouwd. Deze subgroep wordt beschouwd als de belangrijkste populatie op het vlak van de werkzaamheid. Het totale succespercentage (volledige/gedeeltelijke respons) na 15 kuren behandeling bedroeg 57% (betrouwheidsinterval (BI)₄₄ - 70%) bij tegen liposomale anthracyclines resistente patiënten. Meer dan 50% van de respons was al duidelijk na de eerste 3 kuren. Bij tegen liposomale anthracyclines resistente patiënten was de respons vergelijkbaar voor patiënten die nooit eerder een protease-inhibitor (55,6%) hadden gekregen en die welke een hadden gekregen minstens 2 maanden vóór de behandeling met paclitaxel (60,9%). De mediane tijd tot progressie in de gehele groep bedroeg 468 dagen (95% BI 257- niet raambaar). De mediane overleving kon niet bepaald worden, maar de 95% ondergrens was 617 dagen bij de patiënten van de belangrijkste populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aborptie

Na een intraveneuze toediening neemt de plasmaconcentratie van paclitaxel bifasisch af.

De farmacokinetiek van paclitaxel werd onderzocht na een 3-uurs- of 24-uurs infusie van doses van 135 en 175 mg/m². De gemiddelde halfwaardetijd bedroeg tussen 3,0 en 52,7 uur en de gemiddelde niet-compartmenteel afgeleide waarde voor totale lichaamsklaring bedroeg 11,6 tot 24,0 l/uur/m². De totale lichaamsklaring bleek af te nemen met hogere plasmaconcentraties van paclitaxel. Het gemiddelde steady-state distributievolume bedroeg 198 tot 688 l/m² en wijst op een uitgebreide extravasculaire distributie en/of weefselbinding. Met de 3-uurs infusie resulteren hogere doses in een niet-lineaire farmacokinetiek. Voor 30% verhoging van de dosis

van 135 mg/m² tot 175 mg/m² is er een verhoging van 75% in maximale serumconcentratie ($C_{\max}$) en 81% verhoging van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ($AUC_{0-\infty}$).

De intra-individuele variabiliteit in systemische blootstelling aan paclitaxel was minimaal. Er waren geen aanwijzingen voor cumulatie van paclitaxel bij meerdere behandelingskuren.

Distributie

In vitro studies van binding aan serumeiwitten geven aan dat 89 - 98% van paclitaxel aan eiwitten wordt gebonden. De aanwezigheid van cimetidine, ranitidine, dexamethason of difenhydramine had geen effect op de eiwitbinding van paclitaxel.

Biotransformatie en eliminatie

De distributie en de metabolisatie van paclitaxel bij de mens is nog niet volledig opgehelderd. De cumulatieve uitscheiding van onveranderd paclitaxel in de urine bedroeg 1,3 tot 12,6% van de gemiddelde dosis, hetgeen op uitgebreide niet-renale klaring duidt. Hepatische metabolisatie en biliaire uitscheiding zijn de belangrijkste eliminatiemechanismen van paclitaxel. Paclitaxel wordt primair gemetaboliseerd door de werking van de enzymen van cytochroom P450. Na toediening van een radioactief gelabelde dosis 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 renale of hepatische insufficiëntie op de eliminatie van paclitaxel na een 3-uurs infusie werd niet onderzocht. De farmacokinetische parameters van een patiënt in hemodialyse gaven gelijkwaardige resultaten aan als voor de niet-dialysepatiënten bij een toedieningssnelheid van 135 mg/m² paclitaxel als een 3-uurs infusie.

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

In klinische onderzoeken waarbij paclitaxel en doxorubicine tegelijkertijd toegediend werden, waren de distributie en de eliminatie van doxorubicine en zijn metabolieten verlengd. De totale plasmablootstelling aan doxorubicine lag 30% hoger wanneer paclitaxel onmiddellijk volgde op doxorubicine dan wanneer er een interval van 24 uur tussen de twee geneesmiddelen gelaten werd.

Om paclitaxel te gebruiken in combinatie met andere therapieën kunt u de Samenvatting van de Productkenmerken raadplegen van cisplatine, doxorubicine of trastuzumab. Daar vindt u informatie over het gebruik van deze geneesmiddelen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toediening vóór of tijdens het paren tastte de vruchtbaarheid aan bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Bovendien zorgde paclitaxel voor verminderde vruchtbaarheids- en reproductie-indices en voor een verhoogde embryo- en fetotoxiciteit.

De carcinogeen potentieel van paclitaxel 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Macroglycolglycerolricinoleaat (gepolyoxyethyleerde ricinusolie)

Ethanol (watervrij)

Citroenzuur (watervrij)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Macroglycolglycerol ricinoleaat (gepolyoxyethyleerde ricinusolie) kan resulteren in ftalaatlekkage (DEHP [di(2-ethylhexyl)ftalaat]) uit met geplastificeerd polyvinylchloride-(PVC)-materiaal, die toeneemt bij hogere concentratie en langere blootstelling. Daarom dienen bereiding, bewaring en toediening van paclitaxel te gebeuren in niet-PVC-houdende materialen zoals glas, polypropyleen of polyolefine.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar (zoals verpakt voor verkoop).

Na verdunning blijken de chemische en fysieke stabiliteit bewezen te zijn:

Oplosmiddel	Doelconcentratie	Bewaarcondities	Tijdsperiode
Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie	0,3 mg/ml en 1,2 mg/ml	2-8 °C beschermd tegen licht en in niet-PVC (polyolefine) infuuszakken	28 dagen
Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie	0,3 mg/ml en 1,2 mg/ml	2-8 °C beschermd tegen licht en in niet-PVC (polyolefine) infuuszakken	14 dagen
Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie	0,3 mg/ml en 1,2 mg/ml	25 °C onder normale lichtomstandigheden in niet-PVC (polyolefine) infuuszakken	72 uur
Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie	0,3 mg/ml en 1,2 mg/ml	25°C onder normale lichtomstandigheden in niet-PVC (polyolefine) infuuszakken	72 uur
Glucose 50 mg/ml (5%) en natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie	0,3 mg/ml en 1,2 mg/ml	25 °C onder normale lichtomstandigheden in niet-PVC (polyolefine) infuuszakken	72 uur
Ringer's oplossing met glucose 50 mg/ml	0,3 mg/ml en 1,2 mg/ml	25 °C onder normale lichtomstandigheden in	72 uur

(5%)		niet-PVC (polyolefine) infuuszakken	
------	--	--	--

Hoewel dit product ethanol bevat, kan dit niet beschouwd worden als een garantie voor behoud van de microbiologische integriteit. Vanuit een microbiologisch standpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Wordt het niet onmiddellijk gebruikt, dan behoren de bewaartijden en bewaaromstandigheden na opening en vóór gebruik tot de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij er reconstitutie/verdunding heeft plaatsgehad in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Na het eerste gebruik en na verschillende aanprikkingen met een naald waarbij product werd opgezogen, behoudt het ongebruikte concentraat zijn microbiologische, chemische en fysieke stabiliteit indien het wordt bewaard onder 25 °C, beschermd tegen licht en voor maximaal 28 dagen. Andere bewaartijden en bewaaromstandigheden na opening behoren tot de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Zoals verpakt voor verkoop: bewaren beneden 25 °C. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Bevriezen heeft geen nadelige uitwerking op het product. Het bevroren product kan neerslaan, maar zal opnieuw oplossen bij het bereiken van de kamertemperatuur al dan niet na een beetje schudden. Blijft de oplossing troebel of wordt er een onoplosbare neerslag vastgesteld, dan moet de injectieflacon worden weggegooid.

Na eerste gebruik of na verdunding, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 mg/5 ml presentatie

Een 10 ml, heldere glazen injectieflacon van type I, afgesloten met een sluiting en verzegeld met een aluminium zegel en flip-off top. Elke injectieflacon van de 30 mg presentatie bevat 5 ml concentraat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

100 mg/16,7 ml presentatie

Een 20 ml, heldere glazen injectieflacon van type I, afgesloten met een sluiting en verzegeld met een aluminium zegel en flip-off top. Elke injectieflacon van de 100 mg presentatie bevat 16,7 ml concentraat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

150 mg/25 ml presentatie

Een 30 ml, heldere glazen injectieflacon van type I, afgesloten met een sluiting en verzegeld met een aluminium zegel en flip-off top. Elke injectieflacon van de 150 mg presentatie bevat 25 ml concentraat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

300 mg/50 ml presentatie

Een 50 ml, heldere glazen injectieflacon van type I, afgesloten met een sluiting en verzegeld met een aluminium zegel en flip-off top. Elke injectieflacon van de 300 mg presentatie bevat 50 ml concentraat. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verwerking: paclitaxel is een cytotoxisch kankerbestrijdend geneesmiddel dat behoedzaamheid vergt bij de verwerking ervan. Verdunning dient door getraind personeel plaats te vinden onder aseptische condities in een speciaal daarvoor bestemde ruimte. Beschermende handschoenen dienen hierbij gedragen te worden. Contact van paclitaxel met de huid en slijmvliezen moet vermeden worden.

Indien de oplossing van paclitaxel toch met de huid in contact komt, dient de huid grondig en onmiddellijk met water en zeep gereinigd te worden. Bij contact met de huid zijn tintelingen, branderig gevoel en roodheid waargenomen. In geval van contact met slijmvliezen dienen de slijmvliezen overvloedig met water gespoeld te worden. Na inhalatie is dyspnoe, pijn op de borst, keelirritatie en misselijkheid gemeld.

Voorbereiding voor IV toediening: Tijdens de verdunning van het concentraat voor infusie mogen cytostatische dispensernaalden of soortgelijke instrumenten met haken niet worden gebruikt bij injectieflacons met paclitaxel, omdat de stop op de injectieflacon kapot kan gaan, wat leidt tot verlies van steriliteit van de oplossing.

Paclitaxel moet vóór perfusie onder aseptische condities verdund worden tot een gebruiksklare oplossing voor infusie (0,3 tot 1,2 mg/ml) met een van de volgende oplossingen:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie,
- Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie,
- Glucose 50 mg/ml (5%) en natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie, of
- Ringer's oplossing met glucose 50 mg/ml (5%).

Na verdunning zijn de gebruiksklare infusies enkel voor éénmalig gebruik.

Bewaren van de gebruiksklare infusie: zie rubriek 6.3.

De gebruiksklare infusie moet visueel worden gecontroleerd op deeltjes of verkleuring.

Na verdunning kunnen de oplossingen een beetje wazig zijn, dit is te wijten aan de formulering en kan niet verholpen worden door filtratie. Deze wazigheid tast het vermogen van het product niet aan. De oplossing voor infusie dient te worden toegediend door een in-linefilter met een microporeus membraan met een poriediameter $\leq 0,22$ micron. Na gesimuleerde infusie via een IV-catheter met in-linefilter (0,22 micron) werd geen significant verlies aan werkzaamheid geconstateerd.

Er waren enkele verslagen van neerslag tijdens paclitaxelinfusies, meestal tegen het eind van een 24-uurs infusieperiode. Om het risico van neerslag te verminderen, dient paclitaxel zo spoedig mogelijk na verdunning te worden gebruikt en overmatig trillen of schudden te worden vermeden. Tijdens de infusie dient de oplossing voor infusie regelmatig te worden gecontroleerd en de infusie dient gestopt te worden als er neerslag aanwezig is.

Verdunde paclitaxel-oplossingen moeten bewaard worden in flessen die niet van PVC zijn (glas, polypropyleen) of in plastic zakken (polypropyleen, polyolefine), en toegediend worden via toedieningssets uit polyethyleen. Zo worden patiënten zo weinig mogelijk blootgesteld aan DEHP afkomstig van geplastificeerde PVC-infusiezakken, -sets of andere medische instrumenten. Door filterapparaten te gebruiken die korte in- en/of uitlaatstukjes hebben in geplastificeerd PVC kwam geen significante hoeveelheid DEHP vrij.

Veiligheidsinstructies voor de bereiding van Paclitaxel oplossing voor infusie

1. Een afgeschermd ruimte moet worden gebruikt en beschermende handschoenen evenals beschermende kleding moeten worden gedragen. Indien geen afgeschermd ruimte beschikbaar is, moeten mondbescherming en bril worden gedragen.
2. Zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen dit product niet hanteren.
3. Geopende containers, zoals injectieflacons en infuusflessen en gebruikte canules, spuit, katheters, tubes en de resten van cytostatica, moeten worden beschouwd als GEVAARLIJK AFVAL en worden verwijderd volgens lokale richtlijnen voor het hanteren van GEVAARLIJK AFVAL.
4. Volg de onderstaande instructies in geval van morsen:
 - beschermende kleding moet worden gedragen
 - gebroken glas moet worden verzameld en in de container voor GEVAARLIJK AFVAL worden geplaatst
 - verontreinigde oppervlakten moeten overvloedig worden gespoeld met grote hoeveelheden koud water
 - de gespoelde oppervlakten moeten vervolgens grondig worden drooggewreven en de materialen gebruikt voor het droogwrijven verwijderd als GEVAARLIJK AFVAL
5. Indien paclitaxel in contact komt met de huid, moet het gebied voldoende worden gespoeld met stromend water en vervolgens worden gewassen met zeep en water. In geval van contact met de slijmvliezen, moet het contactgebied grondig met water worden gewassen. Indien u ongemak ondervindt, neem dan contact op met een arts.
6. In geval van contact van de ogen met paclitaxel, spoel deze grondig met een ruime hoeveelheid koud water. Neem onmiddellijk contact op met een oogarts.

Afval: Alle materialen die bij de bereiding, toediening, infusie of op een andere manier in aanraking zijn gekomen met paclitaxel, dienen volgens de lokale voorschriften voor de verwerking van cytotoxische stoffen vernietigd te worden en in een adequate afvalcontainer te worden gedeponeerd.

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

Hospira Benelux BV
Pleinlaan 17
1050 Brussel
België

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

Paclitaxel Hospira 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
30 mg/5 ml : BE 279632
100 mg/16,7 ml : BE 279605
150 mg/25 ml : BE 279614
300 mg/50 ml : BE 279623

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNINGVERLENGING VAN DE VERGUNNING

- A. Datum van de eerste verlening van de vergunning: 30/01/2006.
- B. Datum van laatste verlenging: 30/01/2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum : 01/2026

BEL 23C09