

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml of 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 50 ml bevat 300 mg paclitaxel.

Paclitaxel Allgen 6mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie bevat de volgende hulpstoffen:

Macrogolglycerol ricinoleaat en ethanol 392 mg/ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Paclitaxel Allgen is a heldere, kleurloze tot lichtgele viskeuze oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Ovariumcarcinoom

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

In de tweedelijns chemotherapie van ovariumcarcinoom is paclitaxel bestemd voor de behandeling van gemetastaseerd ovariumcarcinoom na falen van de standaard, platinabevattende therapie.

#### Mammacarcinoom

Als adjuvante behandeling is paclitaxel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met klierpositief mammacarcinoom na behandeling met antracycline en cyclofosfamide (AC). Adjuvante behandeling met paclitaxel dient beschouwd te worden als een alternatief voor een verlengde AC-behandeling.

Paclitaxel is geïndiceerd voor de initiële behandeling van lokaal vergevorderde of gemetastaseerde mammacarcinoom in combinatie met antracycline bij patiënten voor wie antracyclinetherapie is aangewezen, of in combinatie met trastuzumab bij patiënten bij wie met behulp van de immunochemische bepalingmethode overexpressie van humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER-2) op 3+ niveau is vastgesteld, en voor wie antracycline niet geschikt is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

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

#### Vergevorderde niet-kleincellig longcarcinoom

Paclitaxel, in combinatie met cisplatine, is geïndiceerd voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij patiënten die niet in aanmerking komen voor potentieel curatieve chirurgie en/of radiotherapie.

### Aan AIDS gerelateerd Kaposi sarcoom

Paclitaxel is aangewezen voor de behandeling van patiënten met vergevorderd, aan AIDS gerelateerde Kaposi sarcoom (KS) waarbij een eerdere behandeling met een liposomaal antracycline gefaald heeft. Deze indicatie wordt ondersteund door beperkte gegevens over de werkzaamheid; een samenvatting van de relevante onderzoeken is opgenomen in rubriek 5.1.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Alle patiënten moeten voorafgaand aan de paclitaxeltoediening zijn behandeld met corticosteroiden, antihistaminica, en H<sub>2</sub>-antagonisten, bijvoorbeeld:

Geneesmiddel	Dosering	Toediening voorafgaand aan paclitaxel
dexamethason	20 mg oraal* of IV	Voor orale toediening: Ongeveer 12 en 6 uur Voor IV toediening: 30 tot 60 minuten
Diphenhydramine **	50 mg IV	30 tot 60 minuten
Cimetidine of ranitidine	300 mg IV 50 mg IV	30 tot 60 minuten

\* 8-20 mg voor KS patiënten

\*\* of een equivalent antihistaminicum, bv. chloofenamine

Paclitaxel moet worden toegediend via een in-line microporeus membraanfilter met poriediameter  $\leq 0,22 \mu\text{m}$  (zie rubriek 6.6).

### Eerstelijns chemotherapie bij ovariumcarcinoom

Hoewel andere doseringsschema's in onderzoek zijn, wordt een combinatie van paclitaxel en cisplatine aanbevolen. Afhankelijk van de infusieduur worden twee doseringen paclitaxel geadviseerd:

- paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intraveneus toegediend met een inlooptijd van 3 uur, gevolgd door cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> elke drie weken, of
- paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> in een 24-uurs infuus, gevolgd door cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>, met een tijdsinterval van 3 weken tussen de behandelingen (zie rubriek 5.1).

### Tweedelijns chemotherapie bij ovariumcarcinoom

De aanbevolen dosis paclitaxel bedraagt 175 mg/m<sup>2</sup>, toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen de behandelingen.

### Adjuvante chemotherapie bij mammacarcinoom

De aanbevolen dosis paclitaxel is 175 mg/m<sup>2</sup>, toegediend over een periode van 3 uur, elke 3 weken gedurende vier behandelingen, aansluitend op AC-therapie.

### Eerstelijns chemotherapie bij mammacarcinoom

Wanneer gebruikt in combinatie met doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) dient de paclitaxel 24 uur na de doxorubicine worden toegediend. De aanbevolen dosis paclitaxel is 220 mg/m<sup>2</sup>, intraveneus toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen de behandelingen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Gecombineerd met trastuzumab is de aanbevolen dosis van paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, intraveneus toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen de behandelingen (zie rubriek 5.1). De infusie van paclitaxel kan op de dag na de eerste dosis trastuzumab worden gestart, of direct na de volgende dosis trastuzumab indien de voorgaande dosis trastuzumab goed werd verdragen (raadpleeg voor een gedetailleerde beschrijving van de dosering van trastuzumab de Samenvatting van de Productkenmerken van Herceptin®).

### Tweedelijns chemotherapie bij mammacarcinoom

De aanbevolen dosis paclitaxel bedraagt 175 mg/m<sup>2</sup>, toegediend over een periode van 3 uur, met een interval van 3 weken tussen de behandelingen.

### Behandeling van vergevorderde NSCLC

De aanbevolen dosis paclitaxel bedraagt 175 mg/m<sup>2</sup> gedurende 3 uur, gevolgd door cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup>, met een interval van 3 weken tussen de behandelingen.

### Behandeling van aan AIDS gerelateerd KS

De aanbevolen dosis Paclitaxel Allgen bedraagt 100 mg/m<sup>2</sup>, om de twee weken intraveneus toegediend over een periode van 3 uur.

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

De toediening van paclitaxel mag niet worden herhaald tot het aantal neutrofiële granulocyten  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  voor KS-patiënten) en het aantal trombocyten  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  voor KS-patiënten) bedraagt. Bij patiënten die ernstige neutropenie doormaken (neutrofielen  $< 500/\text{mm}^3$  gedurende  $\geq 7$  dagen) of ernstige perifere neuropathie ondervinden, dienen volgende doseringen met 20% te worden verlaagd (25% voor KS-patiënten; zie rubriek 4.4).

### Patiënten met een verminderde leverfunctie:

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om doseringen aan te bevelen bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen niet met paclitaxel worden behandeld.

## **4.3 Contra-indicaties**

Paclitaxel is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige overgevoeligheid voor paclitaxel of een van de andere bestanddelen, in het bijzonder macrogolglycerolricinoleaat (gepolyoxyethyleerde ricinusolie; zie rubriek 4.4).

Paclitaxel is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en lactatie (zie rubriek 4.6).

Paclitaxel mag niet worden gebruikt bij patiënten met een uitgangswaarde van neutrofiële granulocyten van  $< 1.500/\text{mm}^3$  ( $< 1.000/\text{mm}^3$  voor KS-patiënten).

Bij KS is paclitaxel eveneens gecontraïndiceerd voor patiënten met bestaande, ernstige, ongecontroleerde infecties.

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

Paclitaxel moet worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van oncologische chemotherapeutica. Aangezien ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen optreden, moeten de juiste ondersteunende faciliteiten beschikbaar zijn.

De patiënten moeten worden voorbehandeld met corticosteroïden, antihistaminica en H<sub>2</sub>-antagonisten (zie rubriek 4.2).

Paclitaxel dient voorafgaand aan cisplatine te worden gegeven wanneer ze als combinatie worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Er zijn ernstige overgevoeligheidsreacties waargenomen, gekenmerkt door dyspneu en behandeling-vereisende hypotensie, angio-oedeem en gegeneraliseerde urticaria bij  $< 1\%$  van de patiënten die paclitaxel kregen na adequate premedicatie. Deze reacties zijn waarschijnlijk histaminegerelateerd. In geval van ernstige overgevoeligheidsreacties moet de infusie met paclitaxel onmiddellijk worden gestaakt, dient symptomatische therapie te worden ingesteld en mag de patiënt niet opnieuw aan het middel worden blootgesteld.

Beenmergsuppressie (voornamelijk neutropenie) is de dosisbeperkende toxiciteit. De bloedwaarden moeten frequent worden gecontroleerd. Patiënten mogen geen vervolgkuur ondergaan tot de neutrofielen zich herstellen tot  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1.000/\text{mm}^3$  voor KS-patiënten) en de trombocyten tot  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$  voor KS-patiënten).

Bij klinisch onderzoek naar KS kregen de meeste patiënten granulocyt-kolonie-stimulerende factoren (G-CSF).

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

Wanneer paclitaxel wordt gebruikt in combinatie met doxorubicine of trastuzumab voor de eerste behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom moet de controle van de hartfunctie extra aandacht krijgen. Als patiënten in aanmerking komen voor behandeling met paclitaxel in deze combinaties, moet voorafgaande evaluatie van de hartfunctie plaatsvinden, waaronder anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, echocardiogram en/of MUGA-scan. De hartfunctie moet tijdens de behandeling onder controle blijven (bijvoorbeeld elke 3 maanden). Deze controle kan patiënten helpen identificeren die een cardiale disfunctie ontwikkelen, en de behandelende artsen dienen de cumulatieve dosis toegediende antracycline (mg/m<sup>2</sup>) zorgvuldig in het oog te houden bij het bepalen van de frequentie van de ventrikelfunctiebeoordeling. Wanneer de controles een verslechtering aangeven van de hartfunctie, zelfs asymptomatisch, dient het klinisch profijt van voortzetting van de therapie zorgvuldig te worden afgewogen tegen de kans op het veroorzaken van, mogelijk irreversibele, hartschade. Als de behandeling wordt voortgezet, dient de controle van hartfunctie frequenter plaats te vinden (bijvoorbeeld elke 1-2 behandelcycli). Raadpleeg voor meer gegevens de Samenvatting van de Productkenmerken van Herceptin© of doxorubicine.

Hoewel perifere neuropathie frequent voorkomt, is het ontstaan van ernstige symptomen zeldzaam. In ernstige gevallen wordt een dosisreductie van 20% (25% voor KS-patiënten) aangeraden voor alle vervolgcuren met paclitaxel. Bij patiënten met NSCLC en bij ovariumcarcinoom, behandeld in de eerstelijns, resulteerde de toediening van paclitaxel als infusie over een periode van 3 uur in combinatie met cisplatine in een hogere incidentie van ernstige neurotoxiciteit dan bij de monotherapie van alleen paclitaxel of cyclofosfamide, gevolgd door cisplatine.

Patiënten met een verminderde leverfunctie kunnen een verhoogd risico hebben op toxiciteit, vooral graad III-IV beenmergsuppressie. Er is geen bewijs dat de toxiciteit van paclitaxel toeneemt wanneer het middel wordt toegediend als infuus over een periode van 3 uur aan patiënten met een licht abnormale leverfunctie. Als paclitaxel via langer durende infusie wordt gegeven, kan beenmergsuppressie worden waargenomen bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Deze patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op het ontstaan van ernstige beenmergsuppressie (zie rubriek 4.2). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisaanpassingen aan te bevelen bij patiënten met een mild tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens bekend van patiënten met een ernstige cholestase bij aanvang van de behandeling. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie mogen niet met paclitaxel worden behandeld.

Aangezien paclitaxel ethanol bevat (395 mg/ml), dient te worden gelet op mogelijke effecten op het centrale zenuwstelsel en op andere effecten. De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan ook het effect van andere geneesmiddelen veranderen.

Aangezien Paclitaxel Allgen macrogol glycerolricinolaat bevat, kan het ernstige allergische reacties veroorzaken.

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

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

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

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

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

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

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

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

Het metabolisme van paclitaxel wordt deels gekatalyseerd door de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C8 en 3A4 (zie rubriek 5.2). Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat de omzetting door CYP2C8 van paclitaxel in 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel de voornaamste metaboliseroute bij de mens is. Gelijktijdige toediening van ketoconazol, een bekende krachtige remmer van CYP3A4, remt de eliminatie van paclitaxel niet; daarom kunnen beide geneesmiddelen samen worden toegediend zonder dosisaanpassing. Verdere gegevens over de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties tussen paclitaxel en andere CYP3A4 substraten/remmers zijn beperkt. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht als paclitaxel gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C8 of CYP3A4 remmen (bijvoorbeeld erythromycine, fluoxetine, gemfibrozil) of induceren (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, efavirenz, nevirapine).

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

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap:

Paclitaxel bleek bij onderzoeken met ratten embryotoxisch en foetotoxisch te zijn, ook daalde de fertiliteit in ratten.

Er is geen informatie over het gebruik van paclitaxel door zwangere vrouwen. Net als andere cytostatica kan paclitaxel de foetus schade toebrengen en is het daarom gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen dienen te worden aangeraden niet zwanger te worden tijdens de behandeling met paclitaxel, en de behandelende arts direct in te lichten indien dit toch gebeurt.

##### Borstvoeding:

Het is onbekend of paclitaxel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Tijdens de borstvoeding is paclitaxel gecontraïndiceerd. De borstvoeding dient te worden gestaakt voor de duur van de behandeling.

#### Fertiliteit:

Vrouwen en mannen in de vruchtbare leeftijd dienen tijdens en 6 maanden na de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.

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

Van paclitaxel is niet aangetoond dat het de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt. Er wordt echter op gewezen dat het geneesmiddel alcohol bevat (zie rubrieken 4.4 en 6.1).

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

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

De meest voorkomende significante bijwerking was beenmergsuppressie. Ernstige neutropenie ( $<500$  cellen/ $\text{mm}^3$ ) kwam voor bij 28% van de patiënten, maar ging niet gepaard met febriele episoden. Slechts 1% van de patiënten maakte een ernstige neutropenie door gedurende  $\geq 7$  dagen. Trombocytopenie werd gemeld bij 11% van de patiënten. Tijdens het onderzoek had 3% van de patiënten tenminste eenmaal een trombocytewaarde van  $<50.000/\text{mm}^3$ . Anemie werd gemeld bij 64% van de patiënten, maar was slechts in 6% van de gevallen ernstig ( $\text{Hb} < 5 \text{ mmol/l}$ ). Er bestaat verband tussen de incidentie en ernst van de anemie en de gemeten waarde van hemoglobine bij aanvang van de behandeling.

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

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

Een ernstige overgevoeligheidsreactie met mogelijk fatale afloop (gedefinieerd als behandeling vereisende hypotensie, angio-oedeem, ademnood waarvoor bronchodilatatiebehandeling nodig was, of gegeneraliseerde urticaria), kwam voor bij 2 patiënten ( $<1\%$ ). Bij 34% van de patiënten (17% van alle kuren) kwamen milde overgevoeligheidsreacties voor. Deze milde reacties, voornamelijk flushes en huiduitslag, vereisten geen therapeutische behandeling en hadden geen invloed op de voortzetting van de behandeling met paclitaxel.

Reacties op de injectieplaats tijdens intraveneuze toediening kunnen leiden tot lokaal oedeem, pijn, roodheid en verharding; extravasatie kan resulteren in cellulitis. Korstvorming en/of huidschilfering is

gemeld, soms in verband met extravasatie. Ook huidverkleuring kan voorkomen. Zelden werd na toediening van paclitaxel op een andere plaats een recidief van huidreacties op een plaats van eerdere extravasatie (zgn. recall) gemeld. Een specifieke behandeling van extravasatiereacties is op dit moment niet bekend.

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen, ongeacht hun ernst, in verband met de toediening van paclitaxel als monotherapie in een 3 uur durend infuus voor de behandeling van gemetastaseerde tumoren (812 patiënten behandeld in klinisch onderzoek) en zoals gemeld in postmarketing surveillance van paclitaxel (aangegeven met \*).

De frequentie van onderstaande bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:

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 ( $< 1/10.000$ ).

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

	tachycardie
Bloedvataandoeningen:	<i>Zeer vaak:</i> hypotensie <i>Soms:</i> hypertensie, trombose, tromboflebitis <i>Zeer zelden*:</i> shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	<i>Zelden*:</i> dyspneu, pleurale effusie, interstitiële pneumonie, longfibrose, longembolie, respiratoire insufficiëntie <i>Zeer zelden*:</i> hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen:	<i>Zeer vaak:</i> misselijkheid, braken, diarree, slijmvliesontsteking <i>Zelden*:</i> darmobstructie, darmperforatie, ischemische colitis, pancreatitis <i>Zeer zelden*:</i> mesenteriale trombose, pseudomembraneuze colitis, oesofagitis, constipatie, ascites, neutropene colitis
Lever- en galaandoeningen:	<i>Zeer zelden*:</i> hepatische necrose, hepatische encefalopathie (beide met gemelde gevallen van fatale afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen:	<i>Zeer vaak:</i> alopecia <i>Vaak:</i> voorbijgaande, lichte nagel- en huidveranderingen <i>Zelden*:</i> pruritis, rash, erytheem <i>Zeer zelden*:</i> Stevens-Johnson syndroom, epidermale necrolyse, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, urticaria, onycholyse (patiënten onder behandeling dienen handen en voeten tegen zonlicht te beschermen)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:	<i>Zeer vaak:</i> artralgie, myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	<i>Vaak:</i> reacties op de injectieplaats (waaronder lokaal oedeem, pijn, erytheem, induratie; soms kan extravasatie resulteren in cellulitis, huidfibrose en huidnecrose) <i>Zelden*:</i> asthenie, pyrexie, dehydratie, oedeem, malaise
Onderzoeken:	<i>Vaak:</i> ernstige verhoging van AST (SGOT) en alkalische fosfatase <i>Soms:</i> ernstige verhoging van bilirubine <i>Zelden*:</i> toename van creatinine in het bloed

Patiënten met mammacarcinoom die paclitaxel bij adjuvante behandeling kregen na behandeling met AC, ondervonden meer neurotoxiciteit, overgevoelighedsreacties, artralgie/myalgie, anemie, infectie, koorts, misselijkheid/braken en diarree dan patiënten die uitsluitend AC kregen. De frequentie van deze bijwerkingen kwam echter overeen met het gebruik van paclitaxel als monotherapie, zoals hierboven vermeld.

### Combinatietherapie

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

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

Bij de eerstelijnschemotherapie van gemetastaseerd mammacarcinoom werden neutropenie, anemie, perifere neuropathie, artralgie/myalgie, asthenie, koorts en diarree als meer frequent en ernstig gemeld wanneer paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>) werd toegediend als 3 uur durend infuus 24 uur na doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) vergeleken met de standaard FAC-therapie (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>). Misselijkheid en braken leken minder frequent en ernstig bij paclitaxel (220 mg/m<sup>2</sup>)/doxorubicine (50 mg/m<sup>2</sup>) dan bij de standaard FAC-behandeling. Het gebruik van corticosteroiden kan hebben bijgedragen aan de geringere frequentie en ernst van misselijkheid en braken in de paclitaxel/doxorubicine-arm.

Bij de toediening van paclitaxel als 3 uur durend infuus in combinatie met trastuzumab voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom werden de volgende bijwerkingen (ongeacht hun relatie met paclitaxel of trastuzumab) frequenter gerapporteerd dan bij de monotherapie van paclitaxel: hartfalen (8% vs. 1%), infectie (46% vs. 27%), rillingen (42% vs. 4%), koorts (47% vs. 23%), hoesten (42% vs. 22%), 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%), onopzettelijke verwonding (13% vs. 3%), slapeeloosheid (25% vs. 13%), rhinitis (22% vs. 5%), sinusitis (21% vs. 7%), en reactie op de injectieplaats (7% vs. 1%). Enkele van deze frequentieverschillen kunnen het gevolg zijn van het toegenomen aantal en de langere duur van de behandelingen met de combinatie paclitaxel/trastuzumab vs. de monotherapie met paclitaxel. Ernstige bijwerkingen werden in gelijke mate gemeld voor paclitaxel/trastuzumab en de monotherapie met paclitaxel.

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

#### Aan AIDS gerelateerd Kaposi sarcoom

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

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen:* Beenmergsuppressie was de voornaamste dosisbeperkende toxiciteit. Neutropenie is de belangrijkste hematologische toxiciteit. Tijdens de eerste behandelkuur kwam bij 20% van de patiënten ernstige neutropenie ( $< 500$  cellen/mm<sup>3</sup>) voor. Tijdens de gehele behandelperiode werd ernstige neutropenie waargenomen bij 39% van de patiënten. Neutropenie was aanwezig gedurende  $> 7$  dagen bij 41% en gedurende 30-35 dagen bij 8% van de patiënten. De aandoening verdween bij alle gevolgde patiënten binnen 35 dagen. De incidentie van graad IV neutropenie gedurende  $\geq 7$  dagen bedroeg 22%.

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

Trombocytopenie werd waargenomen bij 50% van de patiënten, en was ernstig ( $<50.000$  cellen/ $\text{mm}^3$ ) bij 9%. Bij slechts 14% was tenminste eenmaal tijdens de behandeling sprake van een daling van de bloedplaatjeswaarde  $<75.000$  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 waargenomen bij 61% van de patiënten en was ernstig (Hb  $<8$  g/dl) bij 10%. Bij 21% van de patiënten was transfusie van rode bloedcellen vereist.

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

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen antidotum bekend voor overdosering van paclitaxel. De primair te verwachten complicaties van overdosering zijn beenmergsuppressie, perifere neurotoxiciteit en mucositis.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Plantaardige alkaloiden en andere natuurlijke producten, taxanen, ATC-code: L01C D01

Paclitaxel is een nieuwe antimicrotubulaire stof die de aanmaak van microtubuli vanuit tubulinedimeren bevordert, en microtubuli stabiliseert door het tegengaan van depolymerisatie. Deze stabiliteit resulteert in de remming van de normale dynamische reorganisatie van het netwerk van microtubuli dat essentieel is voor de vitale tussenfase en de cellulaire functies tijdens de mitose. Bovendien induceert paclitaxel abnormale reeksen of bundels van microtubuli tijdens de gehele celcyclus en de vorming van multiële centriolen tijdens de mitose.

In de eerstelijnschemotherapie van ovariumcarcinoom werden de veiligheid en werkzaamheid van paclitaxel geëvalueerd in twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoeken (vs. cyclofosfamide  $750 \text{ mg/m}^2$  + cisplatine  $75 \text{ mg/m}^2$ ). In de 'Intergroup trial' (BMS CA139-209) kregen meer dan 650 patiënten in stadium II<sub>b-c</sub>, III of IV van primair ovariumcarcinoom een maximum van 9 kuren paclitaxel ( $175 \text{ mg/m}^2$  in 3 uur) gevolgd door cisplatine ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) of de controlemedicatie. Bij het tweede grote klinische onderzoek (GOG-111/BMS CA139-022) vond evaluatie plaats van maximaal 6 kuren met paclitaxel ( $135 \text{ mg/m}^2$  in 24 uur) gevolgd door cisplatine ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) of met de controlemedicatie bij meer dan 400 patiënten met stadium III/IV primair ovariumcarcinoom, met een resttumor  $>1$  cm na laparotomie of met metastasen op afstand. Hoewel de beide infusieschema's van paclitaxel niet rechtstreeks met elkaar werden vergeleken, vertoonden de patiënten die werden behandeld met paclitaxel in combinatie met cisplatine bij beide onderzoeken een significant hoger responspercentage, een langere tijd tot progressie en een langere overleving vergeleken met de standaardtherapie. Bij patiënten met gevorderd ovariumcarcinoom die werden behandeld met een infusie van 3 uur van paclitaxel/cisplatine werd een toegenomen neurotoxiciteit, artralgie/myalgie, maar een afgenomen myelosuppressie waargenomen vergeleken met patiënten die cyclofosfamide/cisplatine kregen.

Bij de adjuvante behandeling van mammacarcinoom werden 3121 patiënten met mammacarcinoom en positieve oksellymfklieren behandeld met een adjuvante behandeling met paclitaxel, of geen chemotherapie na vier kuren doxorubicine en cyclofosfamide (CALGB 9344, BMS CA 139-223). De mediane follow-up bedroeg 69 maanden. Over het geheel genomen vertoonden de paclitaxelpatiënten

een significante verlaging van 18% van de recidiefkans vergeleken met de patiënten die alleen AC kregen ( $p=0,0014$ ), en een significante verlaging van 19% van het risico op overlijden ( $p=0,0044$ ) vergeleken met de patiënten die alleen AC kregen. De retrospectieve analyses tonen aan dat alle patiëntensubgroepen hier baat bij hadden. Bij patiënten met hormoonreceptor-negatieve/onbekende tumoren was de verlaging in recidiefkans 28% (95% CI: 0,59-0,86). Bij de patiëntensubgroep met hormoonreceptor-positieve tumoren was de verlaging van de recidiefkans 9% (95% CI: 0,78-1,07). Bij dit onderzoek werd het effect van een verlengde AC-therapie na 4 kuren echter niet onderzocht. Op basis van dit onderzoek alleen kan niet worden uitgesloten dat de waargenomen effecten deels het gevolg zijn van het verschil in tijdsduur van de chemotherapie in de twee studiearmen (AC 4 kuren; AC + paclitaxel 8 kuren). Daarom moet de adjuvante behandeling met paclitaxel worden beschouwd als een alternatief voor de verlengde behandeling met AC.

In het tweede grote klinische onderzoek met een vergelijkbare opzet, betreffende de adjuvante behandeling van mammacarcinoom met positieve oksellymfklieren, werden 3060 patiënten gerandomiseerd met of zonder 4 kuren paclitaxel met een hogere dosis van  $225\text{mg/m}^2$  na 4 kuren AC (NSABP B-28, BMS CA 139-270). Bij een mediane follow-up van 64 maanden vertoonden de paclitaxelpatiënten een significante verlaging van 17% van de recidiefkans vergeleken met de patiënten die alleen AC kregen ( $p=0,006$ ); de behandeling met paclitaxel werd in verband gebracht met een verlaging van de kans op overlijden van 7% (95% CI: 0,78-1,12). Alle subgroepanalyses waren in het voordeel van de paclitaxel-arm. Bij dit onderzoek vertoonden de patiënten met hormoonreceptor-positieve tumoren een reductie van de recidiefkans van 23% (95% CI: 0,6-0,92); bij de patiëntengroep met hormoonreceptor-negatieve tumoren bedroeg de reductie van de recidiefkans 10% (95% CI: 0,7-1,11).

Bij de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom werden de werkzaamheid en veiligheid van paclitaxel geëvalueerd in twee belangrijke gerandomiseerde, gecontroleerde open-label fase III onderzoeken.

In het eerste onderzoek (BMS CA139-278) werd de combinatie van een bolus doxorubicine ( $50\text{mg/m}^2$ ) na 24 uur gevolgd door paclitaxel ( $220\text{mg/m}^2$  per infuus van 3 uur) (AT) vergeleken met de standaard dosering FAC (5-FU  $500\text{mg/m}^2$ , doxorubicine  $50\text{mg/m}^2$ , cyclofosfamide  $500\text{mg/m}^2$ ), beide toegediend om de drie weken gedurende 8 kuren. Aan dit gerandomiseerde onderzoek namen 267 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom deel, die niet eerder met chemotherapie waren behandeld of uitsluitend behandeld waren met een chemotherapie zonder anthracycline in een adjuvante setting. De uitkomsten vertoonden een significant verschil in tijd tot progressie voor patiënten behandeld met AT vergeleken met de FAC-groep (8,2 vs. 6,2 maanden;  $p=0,029$ ). De mediane overleving vertoonde een voordeel voor paclitaxel/doxorubicine vs. FAC (23,0 vs. 18,3 maanden;  $p=0,004$ ). In de AT- en FAC-behandelarmen kreeg respectievelijk 44% en 48% follow-up chemotherapie waaronder taxanen in resp. 7% en 50% van de gevallen. Het overall responspercentage was in de AT-arm ook significant hoger dan in de FAC-arm (68% vs. 55%). Een complete respons werd gezien bij 19% van de patiënten in de paclitaxel/doxorubicine-arm vs. 8% van de patiënten in de FAC-arm. Alle uitkomsten aangaande de werkzaamheid zijn vervolgens bevestigd d.m.v. een onafhankelijke blinde analyse.

Bij het tweede belangrijke onderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie van paclitaxel en Herceptin® geëvalueerd in een geplande subgroepanalyse (patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom die eerder adjuvante anthracyclines kregen) van het onderzoek HO648g. De werkzaamheid van Herceptin® in combinatie met paclitaxel bij patiënten zonder voorafgaande adjuvante therapie met anthracyclines is niet aangetoond. Bij 188 patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom en overexpressie van HER2 (2+ of 3+, immunohistochemisch bepaald) die eerder waren behandeld met anthracyclines werd de combinatie van trastuzumab ( $4\text{mg/kg}$  oplaaddosis, vervolgens  $2\text{mg/kg}$  wekelijks) en paclitaxel ( $175\text{mg/m}^2$ ) in een infuus van 3 uur om de drie weken vergeleken met paclitaxel als monotherapie ( $175\text{mg/m}^2$ ) in een infuus van 3 uur om de drie weken. Paclitaxel werd elke drie weken toegediend gedurende ten minste zes kuren, terwijl trastuzumab wekelijks werd gegeven tot aan progressie van de ziekte. Het onderzoek toonde een significant voordeel aan voor de combinatie paclitaxel/trastuzumab m.b.t. de tijd tot progressie (6,9 vs. 3,0

maanden), het responspercentage (41% vs. 17%), en de responsduur (10,5 vs. 4,5 maanden) vergeleken met paclitaxel als monotherapie. De meest significante toxiciteit die werd waargenomen bij de combinatie paclitaxel/trastuzumab was cardiale disfunctie (zie rubriek 4.8).

Bij de behandeling van vergevorderde NSCLC werd paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, gevolgd door cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup>, geëvalueerd in twee fase III onderzoeken (367 patiënten met NSCLC met paclitaxel 6 mg/ml bevattende doseringsschema's). Beide onderzoeken waren gerandomiseerd, één met als controlebehandeling cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>, de ander met teniposide 100 mg/m<sup>2</sup> gevolgd door cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> (367 patiënten kregen de controlemedicatie). De uitkomsten van de onderzoeken waren vergelijkbaar. Bij het primaire eindpunt mortaliteit was er geen significant verschil tussen de groep met medicatie met o.a. paclitaxel en de controlegroep (mediane overleving 8,1 en 9,5 maanden bij de onderzoeksmedicatie met paclitaxel en 8,6 en 9,9 maanden bij de controlemedicatie). Voor progressievrije overleving was er eveneens geen significant verschil tussen de groepen. Er bleek evenwel een significant voordeel t.a.v. het responspercentage. De uitkomsten betreffende de kwaliteit van leven suggereren een voordeel voor de behandeling met paclitaxel ten aanzien van verlies van eetlust, maar inferioriteit ten aanzien van de incidentie van perifere neuropathie (p<0,008).

Bij de behandeling van met AIDS verband houdend KS zijn de werkzaamheid en veiligheid onderzocht in een niet-vergelijkend onderzoek bij patiënten met vergevorderd KS die eerder behandeld waren met systemische chemotherapie. Het primaire eindpunt was 'de beste tumorrespons'. Van de 107 patiënten werden er 63 beschouwd als resistent tegen liposomale antracyclinen. Deze groep wordt gezien als de groep waarbij de grootste werkzaamheid werd geconstateerd. Het totale succespercentage (volledige of gedeeltelijke respons) na 15 kuren was 57% (CI: 44-70%) bij de tegen liposomale antracycline resistente patiënten. In meer dan de helft van de gevallen was de respons zichtbaar na de eerste drie behandelcycli. Bij de tegen liposomaal antracycline resistente patiënten kwamen de responspercentages overeen met die van patiënten die nooit eerder met een proteaseremmer waren behandeld (55,6%) en met patiënten die ten minste 2 maanden voor de therapie met paclitaxel waren behandeld met een proteaseremmer (60,9%). De mediane tijd tot progressie bedroeg bij de hele populatie 468 dagen (95% CI: 257-NE). De mediane overleving kon niet worden berekend, maar de 95%-ondergrens was 617 dagen bij de antracyclineresistente patiënten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

De farmacokinetiek van paclitaxel werd bepaald na infusies gedurende 3 en 24 uur en doses van 135 en 175 mg/m<sup>2</sup>. Schattingen van de gemiddelde terminale halfwaardetijd varieerden van 3,0 tot 52,7 uur. De gemiddelde, niet compartimenteel afhankelijke waarden voor de totale lichaamsklaring varieerden van 11,6 tot 24,0 l/hr/m<sup>2</sup>. De totale lichaamsklaring leek af te nemen bij hogere plasmaconcentraties van paclitaxel. Het gemiddelde distributievolume bij steady state varieerde van 198 tot 688 l/m<sup>2</sup>, wat een uitgebreide extravasculaire distributie en/of weefselbinding aangeeft. Bij de infusie van 3 uur resulteren toenemende doses in non-lineaire farmacokinetiek. Voor de 30% dosistoename van 135 mg/m<sup>2</sup> tot 175 mg/m<sup>2</sup> namen de waarden C<sub>max</sub> en AUC<sub>0-∞</sub> toe met resp. 75% en 81%.

Na een intraveneuze dosis van 100 mg/m<sup>2</sup>, toegediend als infusie gedurende 3 uur aan 19 KS-patiënten, bedroeg de gemiddelde C<sub>max</sub> 1.530 ng/ml (met een spreiding van 761 - 2.860 ng/ml) en de gemiddelde AUC 5.619 ng.hr/ml (variërend van 2.609 - 9.428 ng.hr/ml). De klaring bedroeg 20,6 l/hr/m<sup>2</sup> (11-38) en het verdelingsvolume was 291 l/m<sup>2</sup> (121-638). De terminale eliminatiehalfwaardetijd was gemiddeld 23,7 uur (12-33).

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

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

De uitscheiding van paclitaxel is bij de mens niet geheel opgehelderd. De gemiddelde waarden van de cumulatieve uitscheiding van onveranderd paclitaxel in de urine varieerde van 1,3 tot 12,6% van de toegediende dosis, wat wijst op een uitgebreide niet-renale klaring. Het levermetabolisme en de biliaire klaring zijn mogelijk het voornaamste mechanisme voor de uitscheiding van paclitaxel. Paclitaxel lijkt voornamelijk te worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen. Na toediening van radioactief gemerkt paclitaxel werd een gemiddelde van 26%, 2% en 6% van de radioactiviteit uitgescheiden in de feces als resp. 6 $\alpha$ -hydroxypaclitaxel, 3'-p-hydroxypaclitaxel, en 6 $\alpha$ -3'-p-dihydroxypaclitaxel. De vorming van deze gehydroxyleerde metabolieten wordt gekatalyseerd door resp. CYP2C8, CYP3A4 en zowel CYP2C8 als CYP3A4. Het effect van een renale of hepatische functiestoornis op de uitscheiding van paclitaxel na een infuus van 3 uur is niet formeel onderzocht. De farmacokinetische parameters, verkregen van een patiënt onder hemodialyse die een 3 uur durende infusie van paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> kreeg toegediend, lagen binnen het bereik van de waarden die werden gevonden bij niet-gedialyseerde patiënten.

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

Raadpleeg voor het gebruik van paclitaxel in combinatie met andere therapieën de Samenvatting van Productkenmerken van cisplatine, doxorubicine of trastuzumab voor informatie over het gebruik van deze geneesmiddelen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Citroenzuur, watervrij  
Macrogolglycerolricinoleaat  
Ethanol, watervrij

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Gepolyoxyethyleerde ricinusolie (Macrogolglycerol ricinoleaat) kan leiden tot DEHP (di-(2-ethylhexyl)ftalaat)-lekkage uit met weekmakers behandelde PVC-verpakkingen, die toeneemt bij langduriger blootstelling en bij hogere concentraties. Daarom dienen bereiding, opslag en toediening van verdunde paclitaxel-oplossingen te geschieden met gebruikmaking van PVC-vrij materiaal.

### **6.3 Houdbaarheid**

*Injectieflacon vóór openen*  
2 jaar.

*Na opening, onverdund*

Uit microbiologisch gezichtspunt kan een eenmaal geopend product ten hoogste 28 dagen bij 25°C worden bewaard. Afwijkende opslagtijden en -condities zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### *Na verdunning*

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de oplossing voor infusie is aangetoond gedurende 14 dagen bij 2-8°C en bij 25°C wanneer deze verdund werd met 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie, en gedurende 7 dagen wanneer verdund met 5% glucose oplossing voor infusie, of Ringer's oplossing voor infusie met 5% glucose.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunning direct te worden gebruikt, tenzij verdunning is het risico op microbiologische besmetting uitsluit. Afwijkende opslagtijden en -condities zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

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

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

5 ml, 20 ml of 50 ml glazen injectieflacon (met rubberen stop) die 30 mg, 100 mg of 300 mg paclitaxel in resp. 5 ml, 16,7 ml of 50 ml bevat.

The injectieflacons zijn apart verpakt in een doosje.

Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

#### *Bereiding*

Zoals bij alle antineoplastische stoffen dient men voorzichtig te zijn met de bereiding van paclitaxel. Verdunning moet worden uitgevoerd onder aseptische condities door getraind personeel in een speciaal hiervoor aangewezen ruimte. Er dienen beschermende handschoenen te worden gedragen en voorzorgsmaatregelen te worden genomen om contact met huid en slijmvliezen te vermijden. Bij contact met de huid dient de plek met water en zeep gewassen te worden. Na plaatselijke blootstelling zijn tinteling, verbranding en erytheem waargenomen. Bij contact met de slijmvliezen moeten deze grondig met water worden gespoeld. Na inhalatie zijn dyspneu, pijn op de borst, een brandende keel en misselijkheid gemeld.

Als ongeopende injectieflacons worden gekoeld kan een neerslag ontstaan, die vanzelf of na licht schudden weer oplost bij kamertemperatuur. De kwaliteit van het product wordt niet beïnvloed. Als de oplossing troebel blijft of als er een onoplosbaar bezinksel ontstaat dient de injectieflacon te worden vernietigd.

Na veelvuldig aanprikken en opzuigen van product blijven de inhoud van de injectieflacons microbiologisch, chemisch en fysisch stabiel bij 25°C gedurende 28 dagen. Afwijkende opslagtijden en -condities zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De Chemo-Dispensing Pin of een dergelijk apparaat, mag niet worden gebruikt voor het optrekken van doses uit de injectieflacon, omdat de stop van de injectieflacon kan inklappen, waardoor verlies van steriliteit kan optreden.

#### *Bereiding van de oplossing voor infusie*

Voorafgaand aan infusie moet paclitaxel worden verdund met behulp van aseptische technieken in 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie, of 5% glucoseoplossing voor infusie, of 5% glucose in 0,9% natriumchloride oplossing voor infusie, of 5% glucose in Ringer-oplossing voor infusie tot een eindconcentratie van 0,3 tot 1,2 mg/ml.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de bereide oplossing voor infusie zijn aangetoond bij 2-8°C en bij 25°C (zie rubriek 6.3). Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Wanneer het niet direct wordt gebruikt, zijn de gehanteerde opslagtijden en -condities voorafgaand aan het gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

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

In zeldzame gevallen ontstond een neerslag tijdens de infusie van paclitaxel, meestal tegen het einde van een 24-uurs infusieperiode. Hoewel de oorzaak van deze neerslag niet is opgehelderd, bestaat er waarschijnlijk een verband met oververzadiging van de verdunde oplossing. Om het risico van neerslag te verminderen moet paclitaxel zo spoedig mogelijk na verdunning worden gebruikt. Overmatig bewegen, vibreren of schudden moet worden vermeden. De infusieapparatuur dient vóór gebruik grondig te worden doorgespoeld. Tijdens de infusie moet de oplossing regelmatig visueel worden geïnspecteerd, en bij aanwezige neerslag moet de infusie worden gestopt.

Om patiënten zo min mogelijk bloot te stellen aan de weekmaker DEHP dat kan vrijkomen uit PVC van gebruikt infusiemateriaal, dienen de verdunde paclitaxeloplossingen te worden bewaard in PVC-vrije flessen (glas, polypropyleen) of plastic zakken (polypropyleen, polyolefine) en te worden toegediend via met polyethyleen gecoate toedieningsets. Het gebruik van filters (bv. IVEX-2<sup>®</sup>) die voorzien zijn van korte in- en uitlaatstukjes van PVC resulteerde niet in significante lekkage van DEHP.

#### *Verwijdering*

Alle voorwerpen die zijn gebruikt bij de bereiding en toediening of die anderszins in contact met paclitaxel zijn geweest dienen te worden verwijderd volgens de lokale voorschriften voor de behandeling van cytotoxische stoffen.

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

ALL-GEN Pharmaceuticals  
Rouboslaan 32  
2252 TR Voorschoten

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

RVG 101937

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

29 april 2009

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**