

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paxene 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 6 mg/ml paclitaxel (30 mg paclitaxel in 5 ml, 100 mg paclitaxel in 16,7 ml, 150 mg paclitaxel in 25 ml of 300 mg paclitaxel in 50 ml).

### Hulpstoffen

Eén injectieflacon bevat polyoxylricinusolie: 527 mg/ml en ethanol watervrij; 49,7 v/v%

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie.

Heldere, kleurloze tot lichtgele, viskeuze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Paxene is bestemd voor de behandeling van patiënten met:

- een aids gerelateerd Kaposi-sarcoom (AIDS-KS) in een gevorderd stadium bij wie een eerdere behandeling met een liposomaal antraeycline heeft gefaald;
- gemetastaseerd borstcarcinoom (MBC) bij wie een eerdere standaardtherapie met antracycline heeft gefaald of voor wie een dergelijke behandeling geen optie is;
- gevorderd ovariumcarcinoom (AOC) of met een residuele ziekte (> 1 cm) na een initiale laparotomie; in combinatie met cisplatine als eerstelijns-behandeling;
- gemetastaseerd ovariumcarcinoom (MOC) na mislukking van een platinum-bevattende combinatietherapie zonder taxanen, als tweedelijns-behandeling;
- niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), die niet in aanmerking komen voor een potentieel curatieve chirurgie en/of bestralingstherapie in combinatie met cisplatine. Beperkte werkzaamheidsgegevens bekrachtigen deze indicatie, (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Paxene mag alleen worden toegediend onder toezicht van een gekwalificeerde oncoloog, op afdelingen die gespecialiseerd zijn in het toedienen van cytotoxische middelen (zie rubriek 6.6).

Alvorens Paxene toegediend wordt, moeten alle patiënten een voorbehandeling met corticosteroiden, antihistaminica en H<sub>2</sub>-antagonisten ondergaan. Volgende voorbehandeling wordt aanbevolen: dexamethason (8 - 20 mg) oraal (12 en 6 uur) of intraveneus (30 - 60 minuten) vóór de toediening van Paxene, chloorfeniramine 10 mg intraveneus of een gelijkwaardig antihistaminicum 30 tot 60 minuten vóór de toediening van Paxene en cimetidine (300 mg) of ranitidine (50 mg) intraveneus 30 tot 60 minuten vóór de toediening van Paxene. Geschikte ondersteunende geneesmiddelen moeten meteen beschikbaar zijn voor het geval van ernstige overgevoeligheidsreacties.

Raadpleeg voor het gebruik van cisplatine in de behandeling van gevorderd ovariumcarcinoom en niet-kleincellig longcarcinoom de Samenvatting van productkenmerken van cisplatine voor informatie.

#### *Aan aids gerelateerd Kaposisarcoom*

De aanbevolen dosis Paxene is 100 mg/m<sup>2</sup> en wordt elke twee weken in de vorm van een drie uur durend intraveneus infuus toegediend

#### *Gemetastaseerd borst- en ovariumcarcinoom (tweedelijns-behandeling)*

De aanbevolen dosis Paxene is 175 mg/m<sup>2</sup> en wordt elke drie weken in de vorm van een drie uur durend intraveneus infuus toegediend.

#### *Gevorderd ovariumcarcinoom (eerstelijns-behandeling)*

Hoewel er andere dosisregimes/-combinaties worden onderzocht, wordt een combinatieregime van Paxene en cisplatine aanbevolen. Naargelang de duur van de infusie worden er twee dosisregimes van Paxene aanbevolen: Paxene 175 mg/m<sup>2</sup> toegediend als intraveneus infuus van 3 uur, gevolgd door cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> elke drie weken, ofwel Paxene 135 mg/m<sup>2</sup> als infuus van 24 uur, gevolgd door cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> elke drie weken.

#### *Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom*

De aanbevolen dosis Paxene bedraagt 175 mg/m<sup>2</sup> toegediend als intraveneus infuus van 3 uur gevolgd door cisplatine met een dosis van 80 mg/m<sup>2</sup> elke drie weken.

#### Het aanpassen van de dosis tijdens de behandeling

##### *Gemetastaseerd borstcarcinoom, ovariumcarcinoom en niet-kleincellig longcarcinoom:*

De Paxene-kuur mag niet worden herhaald voordat het aantal neutrofiële granulocyten ten minste 1.500 cellen/mm<sup>3</sup> en het aantal bloedplaatjes ten minste 100.000 cellen/mm<sup>3</sup> is. Bij patiënten met ernstige neutropenie (neutrofiële granulocyten < 500 cellen/mm<sup>3</sup> gedurende een week of langer) of ernstige perifere neuropathie tijdens de behandeling met Paxene moet de dosis voor een volgende Paxenekuur met 20 % (NSCLC en eerstelijns-behandeling van ovariumcarcinoom) of 25 % (MBC en MOC) worden verminderd. Bij patiënten met mucositis (Graad 2 of erger) tijdens de behandeling met Paxene moet de dosis voor een volgende Paxene-kuur met 25 % worden verminderd.

##### *Aan aids gerelateerd Kaposisarcoom*

De Paxene-kuur mag niet worden herhaald voordat het aantal neutrofiële granulocyten ten minste 1.000 cellen/mm<sup>3</sup> en het aantal bloedplaatjes ten minste 75.000 cellen/mm<sup>3</sup> is. Bij patiënten met ernstige neutropenie (neutrofiële granulocyten < 500 cellen/mm<sup>3</sup> gedurende een week of langer), ernstige perifere neuropathie of mucositis (Graad 3 of erger) tijdens de behandeling met Paxene moet de dosis voor volgende Paxene-kuren met 25 % worden verminderd tot 75 mg/m<sup>2</sup>.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Patiënten met een verminderde leverfunctie:*

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen betreffende een wijziging van de dosis voor patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2). Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen mogen niet met paclitaxel worden behandeld.

##### *Patiënten met een verminderde nierfunctie:*

Onderzoeken bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn niet uitgevoerd. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen betreffende de dosis voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

##### *Gebruik bij kinderen:*

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Daarom wordt paclitaxel niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Paxene dient te worden toegediend via een infuusregelapparaat (pomp) met behulp van niet van PVC gemaakte slangen en aansluitingen. Tijdens infusie van Paxene dient een in-line filter met een microporeus membraan van niet meer dan 0,22 µm te worden bevestigd aan de intraveneuze slang (zie rubriek 6.6).

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor paclitaxel of voor één van de hulpstoffen.

Ernstig verminderde leverfunctie.

Leukocytaire formule die minder dan 1500 neutrofielen/mm<sup>3</sup> bevat (< 1.000 cellen/mm<sup>3</sup> voor AIDS-KS).

Gelijktijdig optredende ernstige, ongecontroleerde infecties.

Zwangerschap en borstvoeding.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten routinematig een premedicatie krijgen met een corticosteroïde, een antihistaminicum en een H<sub>2</sub>-receptorantagonist vóór toediening van de Paxene om ernstige overgevoeligheidsreacties te voorkomen (zie rubriek 4.2).

In combinatie-therapie met Cisplatine moet Paxene als eerste toegediend worden (zie rubriek 4.5).

#### Overgevoeligheidsreacties

Minder ernstige symptomen zoals flush en huidreacties hoeven niet te leiden tot het onderbreken van de behandeling. Ernstige reacties zoals hypotensie die behandeld moet worden, dyspnoe die een bronchusverwijdend middel vereist, angio-oedeem of generaliseerde urticaria vereisen echter onmiddellijke beëindiging van de paclitaxelbehandeling en een agressieve symptoombestrijdende behandeling. Patiënten met dergelijke ernstige overgevoeligheidsreacties mogen niet opnieuw met het product worden behandeld.

Patiënten moeten nauwgezet gevolgd worden tijdens de eerste behandelingscycli. Geschikte ondersteunende therapie moet meteen beschikbaar zijn in geval van ernstige overgevoeligheidsreacties.

#### Hematologie

Paclitaxel veroorzaakt beenmergsuppressie (in het bijzonder neutropenie). Daarom is het noodzakelijk tijdens de behandeling bij alle patiënten regelmatig volledige bloedtellingen uit te voeren. Patiënten met baseline neutrofielen < 1500 cellen/mm<sup>3</sup> (< 1 000 cellen/mm<sup>3</sup> voor AIDS-KS) mogen geen paclitaxel krijgen.

Patiënten mogen niet worden herbehandeld met verdere cycli paclitaxel, voordat het aantal neutrofielen zich tot  $\geq 1500$  cellen/mm<sup>3</sup> (1.000 cellen/mm<sup>3</sup> voor AIDS-KS-patiënten) en de bloedplaatjes tot op een niveau van  $\geq 100.000$  cellen/mm<sup>3</sup> ( $\geq 75.000$  cellen/mm<sup>3</sup> voor AIDS-KS-patiënten) zijn hersteld.

Bij patiënten met ernstige neutropenie (< 500 cellen/mm<sup>3</sup> gedurende zeven dagen of langer) tijdens een paclitaxelkuur of neutropenische sepsis moet de dosis paclitaxel voor de volgende Paxene behandelingscycli worden verminderd. (zie rubriek 4.2).

#### Mucositis

Bij de aanbevolen dosis en het aanbevolen schema voor Paxene, is matige tot ernstige mucositis zelden. Indien de behandeling in geval van matige tot ernstige reacties echter voort dient te worden gezet, moet de dosis paclitaxel voor de volgende Paxene-kuren verminderd worden (zie rubriek 4.2).

## Neuropathie

Neuropathie, voornamelijk perifere sensorische neuropathie, komt heel vaak voor en is doorgaans van zwakke tot matige intensiteit. Ernstige perifere neuropathie kwam bij 3 % van de patiënten voor die met de aanbevolen dosis Paxene en het aanbevolen schema werden behandeld. Bij de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom en de eerstelijnsbehandeling van ovariumkanker, resulteerde de toediening van paclitaxel als infuus van 3 uur, in combinatie met cisplatine, in een grotere incidentie van ernstige neurotoxiciteit vergeleken met afzonderlijk toegediende paclitaxel en cyclofosfamide gevolgd door cisplatine.

Indien er ernstige perifere neuropathie optreedt, dient het voordeel van verdere behandeling te worden afgewogen tegenover de risico's. Indien de behandeling verder moet worden doorgezet, moet de dosis paclitaxel voor alle volgende Paxene-kuren verminderd worden (zie rubriek 4.2).

## Hartgeleidingsstoornissen en aritmieën

Bij patiënten die met paclitaxel worden behandeld, zijn ernstige geleidingsafwijkingen zelden. Er werden lichte wijzigingen in het electrocardiogram waargenomen tijdens de toediening van paclitaxel. Hartmonitoring wordt niet aanbevolen, behalve bij patiënten met ernstige geleidingsafwijkingen of aritmieën. In het zeldzame geval van ernstige geleidingsafwijkingen of aritmie wordt een passende therapie en continue hartmonitoring aanbevolen tijdens de verdere cycli van de therapie. Tijdens de toediening van paclitaxel werden hypotensie, hypertensie en bradycardie waargenomen, maar patiënten zijn doorgaans asymptomatisch en hoeven niet te worden behandeld.

Bij onderzoek bij patiënten met gemetastaseerd borst- of ovariumcarcinoom zijn tijdens de toediening van Paxene bovendien tachycardie, palpitaties en syncope waargenomen. Daarom wordt het regelmatig volgen van de vitale functies tijdens de eerste uren van het Paxene-infuus aanbevolen.

Tijdens het onderzoek bij patiënten met gemetastaseerd borst- of ovariumcarcinoom werd bij in totaal twee patiënten congestief hartfalen (Graad 4) geconstateerd. Eén geval van hartinsufficiëntie als gevolg van het gebruik van Paxene werd vastgesteld in het klinische onderzoek van AIDS-KS.

Ernstige cardiovasculaire voorvallen worden vaker opgemerkt bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom dan bij patiënten met borst- of ovariumcarcinoom.

## Verminderde leverfunctie

Patiënten met een verminderde leverfunctie hebben mogelijk een verhoogde kans op toxiciteit, in het bijzonder graad 3 - 4 myelosuppressie. Er bestaan geen aanwijzingen dat de toxiciteit van paclitaxel groter is wanneer het middel in de vorm van een drie uur durend infuus wordt toegediend aan patiënten met een licht afwijkende leverfunctie. Bij een langere infusie vertonen patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie een verhoogde mate van myelosuppressie. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op de ontwikkeling van ernstige myelosuppressie (zie rubriek 4.2). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen betreffende een wijziging van de dosis te geven voor patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige baseline cholestase. Patiënten met een ernstige leveraandoening mogen niet met paclitaxel behandeld worden.

## Gastro-intestinaal

Colitis pseudomembranacea is zelden vermeld, onder meer bij patiënten die niet gelijktijdig met antibiotica werden behandeld. Een dergelijke reactie moet in overweging worden genomen bij de differentiële diagnose van gevallen van ernstige of aanhoudende diarree tijdens of kort na behandeling met paclitaxel.

## Overig

Aangezien Paxene ethanol (392 mg/ml) bevat, dient met de mogelijkheid van effecten op het centraal zenuwstelsel (CZS) en andere effecten rekening te worden gehouden (zie rubriek 4.7).

Paclitaxel, vooral in combinatie met bestraling van de long en/of gemcitabine, onafhankelijk van de chronologische volgorde, kan tot de ontwikkeling van interstitiële pneumonie bijdragen.

Net als andere genotoxische cytostatica, heeft paclitaxel mogelijk genotoxische uitwerkingen. Mannelijke patiënten die met Paxene worden behandeld, wordt aangeraden om binnen zes maanden na de behandeling geen kinderen te verwekken

Paxene bevat polyoxylricinusolie, die een allergische reactie kan veroorzaken.

Daar Paxene ethanol bevat, dient men aandacht te schenken aan mogelijke effecten op het centrale zenuwstelsel en andere effecten. De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de effecten van andere geneesmiddelen veranderen.

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

Officiële klinische onderzoeken betreffende interacties met andere geneesmiddelen zijn niet uitgevoerd met Paxene.

Indien Paxene in combinatie met cisplatine wordt toegediend, wordt aangeraden Paxene vóór cisplatine te geven. Indien paclitaxel vóór cisplatine wordt gegeven, stemt het veiligheidsprofiel van paclitaxel overeen met het profiel dat aangegeven wordt voor het afzonderlijk toedienen. Indien paclitaxel na cisplatine werd toegediend, vertoonden de patiënten een meer uitgesproken myelosuppressie en een vermindering van de klaring van paclitaxel van ongeveer 20 %.

Omdat de eliminatie van doxorubicine en zijn actieve metabolieten gereduceerd kan zijn wanneer paclitaxel en doxorubicine tegelijkertijd worden gebruikt, dient paclitaxel 24 uur na doxorubicine te worden toegediend.

Aangezien paclitaxel gemetaboliseerd wordt door cytochroom-P450, iso-enzymen CYP 3A4 en 2C8, dient men voorzichtig te zijn met andere geneesmiddelen die deze enzymen remmen (bv. erytromycine, fluoxetine, gemfibrozil, imidazolfungiciden) of induceren (bv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, efavirenz, nevirapine), aangezien deze de farmacokinetiek van paclitaxel kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige toediening van ketoconazol, een bekende krachtige CYP 3A4-remmer, inhibeert de eliminatie van paclitaxel niet; de twee geneesmiddelen kunnen derhalve tegelijkertijd worden toegediend zonder dat de dosering hoeft te worden aangepast. Nadere gegevens over mogelijke interacties tussen paclitaxel en andere CYP 3A4-substraten/remmers zijn beperkt.

Onderzoeken bij patiënten met aan aids gerelateerd Kaposi-sarcoom die gelijktijdig Paxene en verscheidene andere geneesmiddelen gebruikten, geven aan dat de systemische klaring van paclitaxel significant lager was ( $p < 0,05$ ) wanneer nelfinavir en ritonavir werden gebruikt, maar niet bij indinavir. Er is onvoldoende informatie beschikbaar betreffende de interacties met andere proteaseremmers. Daarom moet Paxene zorgvuldig worden toegediend bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met proteaseremmers.

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

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Paxene dient niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap. Er moet aan vrouwen worden geadviseerd effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken om niet zwanger te raken tijdens de behandeling met Paxene en zij moeten de behandelende arts onmiddellijk op de hoogte stellen wanneer dit het geval is.

Paxene is gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens het geven van borstvoeding. Het is onbekend of paclitaxel in menselijke melk wordt uitgescheiden. Daarom moet met het geven van borstvoeding worden gestopt gedurende de behandeling met Paxene.

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

Na een Paxene-infuus kan het vermogen van een patiënt om een taak zoals het besturen van een voertuig en het bedienen van machines zijn aangetast, wat te wijten is aan het alcoholgehalte van Paxene (zie rubriek 4.4).

#### 4.8 Bijwerkingen

##### *Monotherapie*

De volgende ongunstige reacties betreffen 166 MBC-patiënten en 120 MOC-patiënten behandeld met 175 mg/m<sup>2</sup> Paxene toegediend als een infuus van 3 uur, als tweedelijns-chemotherapie in twee klinische onderzoeken en zouden mogelijk of waarschijnlijk in verband staan met het gebruik van Paxene. Aangezien de populatie met AIDS-KS heel specifiek is, worden de veiligheidsgegevens van een klinisch onderzoek van 107 AIDS-KS-patiënten afzonderlijk voorgesteld aan het einde van deze rubriek.

Beenmergsuppressie (Myelosuppressie) was de voornaamste dosisbeperkende toxiciteit van Paxene. Ernstige neutropenie (< 500 cellen/mm<sup>3</sup>) kwam bij 26 % van de patiënten voor die met Paxene waren behandeld gedurende de volledige behandelingsperiode. 19 % van de patiënten had ernstige neutropenie gedurende > 7 dagen. Trombocytopenie werd opgemerkt bij 6 % van de patiënten. Twee procent van de patiënten had een nadir in de bloedplaatjestelling < 50.000 cellen/mm<sup>3</sup>. Anemie (Hb < 11 g/dl) werd bij ongeveer 9 % van de behandelde patiënten vastgesteld, maar was ernstig bij minder dan 1 % (Hb < 8 g/dl).

Neuropathie kwam voor bij 18 % van de met Paxene behandelde patiënten. Paresthesieën werden bij 48 % van de patiënten vastgesteld. Ernstige neuropathie en ernstige paresthesieën kwamen bij respectievelijk 3 % en 5 % van de patiënten voor. Perifere neuropathie kan optreden na de eerste kuur en erger worden met toenemende blootstelling aan paclitaxel. Perifere neuropathie was in enkele gevallen de oorzaak van de onderbreking van paclitaxel. Sensorische symptomen verbeterden of verdwenen doorgaans binnen enkele maanden na de onderbreking van paclitaxel-toediening. Reeds aanwezige neuropathieën als gevolg van voorafgaande therapieën zijn geen contra-indicatie voor een therapie met paclitaxel.

Een andere veel gemelde zenuwstelselstoornis is somnolentie. Dit kwam voor bij 14 % van de patiënten.

Er werd artralgie gemeld bij 32 % van alle patiënten (5 % ernstig) en er werd myalgie waargenomen bij 47 % (6 % ernstig).

Reacties op de toedieningsplaats, waaronder reacties als gevolg van bloeditstorting, waren doorgaans mild en bestonden uit erythema, gevoeligheid, verkleurde huid of zwelling op de toedieningsplaats, maar leidden in sommige gevallen tot cellulitis. Herhaling van huidreacties op de plaats van een eerdere bloeditstorting na toediening van paclitaxel op een andere plaats, d.w.z. 'recall' is zelden gemeld. Er is geen specifieke behandeling bekend voor reacties als gevolg van bloeditstortingen.

De onderstaande tabel somt de ongewenste effecten op die worden geassocieerd met de toediening van paclitaxel als afzonderlijk agens door middel van een infuus van 3 uur in gemetastaseerde patiënten (286 patiënten behandeld in klinische onderzoeken met Paxene en 812 patiënten behandeld in overige klinische onderzoeken met paclitaxel) en de effecten die tijdens de post marketing surveillance van paclitaxel\* werden gemeld. Wanneer de incidentie tussen Paxene en andere klinische onderzoeken met paclitaxel verschillend was, werd de grootste incidentie genoteerd.

Hieronder volgt een lijst met ongewenste bijwerkingen en hoe vaak deze optreden. Deze worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst..

<p>Infecties en parasitaire aandoeningen</p>	<p><i>Zeer vaak:</i> Infecties (waaronder herpes simplex, orale candidiasis, faryngitis, rinitis)</p> <p><i>Vaak:</i> griepsyndroom</p> <p><i>Soms:</i> ernstige infecties, septische shock</p> <p><i>Zelden*:</i> longontsteking</p>
<p>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</p>	<p><i>Zeer vaak:</i> ernstige neutropenie, ernstige leukopenie, trombocytopenie, anemie, myelosuppressie</p> <p><i>Vaak:</i> neutropenische koorts,</p> <p><i>Soms:</i> ernstige anemie</p> <p><i>Zeer zelden*:</i> acute myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom</p>
<p>Immuunsysteemaandoeningen</p>	<p><i>Zeer vaak:</i> mineure overgevoelighedsreacties (hoofdzakelijk warmteopwellingen en huiduitslag)</p> <p><i>Soms:</i> (vertraagde) overgevoelighedsreacties, significante overgevoelighedsreacties welke behandeling behoeven (bv. hypotensie, angioneurotisch oedeem, respiratoire problemen, gegeneraliseerde urticaria)</p> <p><i>Zelden*:</i> anafylactische reacties</p> <p><i>Zeer zelden*:</i> anafylactische shock (waaronder fatale overgevoeligheid)</p>
<p>Voedings- en stofwisselingsaandoeningen</p>	<p><i>Zeer vaak:</i> anorexie</p> <p><i>Soms:</i> dehydratie, gewichtverlies en -toename</p>
<p>Psychische aandoeningen</p>	<p><i>Zeer zelden*:</i> verwardheid</p>
<p>Zenuwstelselaandoeningen</p>	<p><i>Zeer vaak:</i> neuropathie (voornamelijk perifere), paresthesie, somnolentie</p> <p><i>Vaak:</i> ernstige neuropathie (voornamelijk perifere), duizeligheid, nerveusheid, slapeloosheid, depressie, afwijkende gedachten, hypokinesie, afwijkende gang, hypesthesie, afwijkend smaakvermogen, hoofdpijn,</p> <p><i>Zelden*:</i> motorische neuropathie (met lichte distale zwakheid)</p>



	<p>als gevolg)</p> <p><i>Zeer zelden*</i>: acute encefalopathie, autonome neuropathie (resultierend in paralytische ileus en orthostatische hypotensie), attaques</p>
Oogaandoeningen	<p><i>Soms</i>: droge ogen, amblyopie, stoornissen in het gezichtsveld</p> <p><i>Zeer zelden*</i>: stoornissen van de gezichtsenuw en/of visusstoornissen (flikkerscotoom) is het bijzonder bij patiënten die grotere hoeveelheden hebben gekregen dan de aanbevolen dosis.</p>
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<p><i>Vaak</i>: oorsuizing</p> <p><i>Zeer zelden*</i>: sensorineuraal gehoorverlies, duizeligheid</p>
Hartaandoeningen	<p><i>Vaak</i>: tachycardie, palpitatie, bradycardie, syncope</p> <p><i>Soms</i>: congestieve hartverlamming, cardiomyopathie, asymptomatische ventriculaire tachycardie, tachycardie met bigeminisme, auriculo-ventriculaire blok en syncope, myocardinfarct</p> <p><i>Zeer zelden*</i>: atriale fibrillatie</p>
Bloedvataandoeningen	<p><i>Zeer vaak</i>: hypotensie</p> <p><i>Vaak</i>: vasodilatatie (flush)</p> <p><i>Soms</i>: tromboflebitis, hypertensie, trombose</p> <p><i>Zeer zelden*</i>: shock</p>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<p><i>Vaak</i>: dyspneu, neusbloeding</p> <p><i>Zelden</i>: pleurale effusie, longfibrose</p> <p><i>Zeer zelden*</i>: hoesten, pulmonale hypertensie,</p>
Maagdarmstelselaandoeningen	<p><i>Zeer vaak</i>: misselijkheid, braken, diarree, ontsteking van de mucosa, constipatie, stomatitis, abdominale pijn</p> <p><i>Vaak</i>: droge mond, mondzweren, melaena, dyspepsie</p> <p><i>Zeer zelden*</i>: intestinale obstructie, intestinale perforatie, pseudomembraneuze colitis, ischemische colitis, mesenterische trombose, necrotiserende enterocolitis, oesofagitis, ascites, acute pancreatitis</p>
Lever- en galaandoeningen	<p><i>Zeer zelden*</i>: levernecrose, hepatische encefalopathie</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p><i>Zeer vaak</i>: alopecia</p> <p><i>Vaak</i>: tijdelijke huidverandering, droge huid, exfoliatieve</p>

	<p>dermatitis, pruritus, uitslag, acne, voorbijgaande milde nagelveranderingen</p> <p><i>Soms</i>: veranderingen in het nagelpigment of verkleuring van het nagelbed</p> <p><i>Zelden*</i>: erythema</p> <p><i>Zeer zelden*</i>: syndroom van Stevens-Johnson, epidermale necrolyse, multiform erytheem, urticaria, onycholyse (patiënten die onder behandeling zijn, moeten hun handen en voeten tegen de zon beschermen).</p>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<p><i>Zeer vaak</i>: artralgie, myalgie</p> <p><i>Vaak</i>: pijnlijke botten, beenkrampen, myasthenie, rugpijn</p>
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Vaak</i> : dysurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<p><i>Zeer vaak</i>: asthenie, pijn, oedeem, inclusief perifeer en gezicht</p> <p><i>Vaak</i>: milde reacties op de toedieningsplaats (erytheem, gevoeligheid, verkleuring van de huid of zwellings, pijn, bloeduitstorting, kan cellulitis en huidzweren veroorzaken), malaise, borstpijn, verkoudheden, koorts.</p>
Onderzoeken	<p><i>Vaak</i>: ernstige verhogingen in transaminase, ernstige verhoging in alkalische fosfatase</p> <p><i>Zelden</i>: ernstige verhogingen van bilirubine</p>

- Zoals gerapporteerd in post-marketing surveillance van paclitaxel.

### Combinatietherapie

De volgende discussie heeft betrekking op twee belangrijke onderzoeken naar de eerstelijns-chemotherapie van ovariumcarcinoom (paclitaxel plus cisplatine: meer dan 1050 patiënten) en twee Fase III onderzoeken voor de behandeling van gevorderd NSCLC (paclitaxel plus cisplatine: meer dan 360 patiënten) (zie rubriek 5.1).

Bij toediening als infuus van 3 uur voor de eerstelijns-chemotherapie van ovariumcarcinoom, werden neurotoxiciteit, artralgie/myalgie en overgevoeligheid vaker en in ernstiger vorm gemeld bij patiënten die werden behandeld met paclitaxel gevolgd door cisplatine dan bij patiënten behandeld met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine. Myelosuppressie bleek minder vaak en in minder ernstige mate voor te komen bij paclitaxel als infuus van 3 uur gevolgd door cisplatine vergeleken met cyclofosfamide gevolgd door cisplatine.

Neurotoxiciteit, hoofdzakelijk perifere neuropathie, bleek vaker en in ernstiger vorm voor te komen met een infuus van 3 uur met 175 mg/m<sup>2</sup> (85 % neurotoxiciteit, waarvan 15 % ernstig) dan met een infuus van 24 uur met 135 mg/m<sup>2</sup> (25 % perifere neuropathie, waarvan 3 % ernstig), als paclitaxel werd gecombineerd met cisplatine. Bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom en ovariumcarcinoom die over een periode van 3 uur werden behandeld met paclitaxel gevolgd door cisplatine, is een duidelijke verhoging in de incidentie van ernstige neurotoxiciteit te zien. Perifere neuropathie kan optreden na de eerste kuur en erger worden met een verhoogde blootstelling aan

paclitaxel. Perifere neuropathie was in enkele gevallen de oorzaak van de onderbreking van paclitaxel. Sensorische symptomen verbeterden of verdwenen doorgaans binnen enkele maanden na de onderbreking van paclitaxel. Reeds aanwezige neuropathieën als gevolg van voorafgaande therapieën zijn geen contra-indicatie voor een therapie met paclitaxel.

In acht gepubliceerde klinische onderzoeken (8 Fase III onderzoeken) bij 4735 patiënten met gevorderd ovariumcarcinoom en in twaalf gepubliceerde klinische onderzoeken (één groot Fase II onderzoek en elf Fase III onderzoeken) bij 4315 niet-kleincellig longcarcinoom-patiënten die werden behandeld met paclitaxel en platinum-bevattende schema's, werden soortgelijke ongewenste effecten vastgesteld als bij een behandeling met paclitaxel als afzonderlijk agens. Bovendien kwamen ileus, gevolgen voor de klaring van creatinine, abnormale elektrolyten (bv. hyponatremie, hypomagnesemie), hyperglykemie, hoest en longontsteking heel zelden voor.

Pneumonitis bij patiënten die bijkomende radiotherapie en/of gemcitabine kregen, werd heel zelden gemeld.

#### *Kaposissarcoom als gevolg van AIDS*

De volgende ongewenste effecten betreffen 107 AIDS-KS patiënten die werden behandeld met 100 mg/m<sup>2</sup> Paxene toegediend als een infuus van 3 uur als tweedelijns-chemotherapie in een klinisch onderzoek en zouden mogelijk of waarschijnlijk verbonden zijn met het gebruik van Paxene. Behalve voor hematologische gevallen en levergevallen (zie rubriek hierna), waren de frequentie en ernst van de ongewenste effecten bij AIDS-KS-patiënten in het algemeen analoog met de ongewenste effecten die bij patiënten met andere vaste tumoren die werden behandeld met de paclitaxel-monotherapie, vastgesteld werden.

Beenmergsuppressie was de voornaamste dosisbeperkende toxiciteit van Paxene. Ernstige neutropenie (< 500 cellen/mm<sup>3</sup>) kwam bij respectievelijk 20 % en 39 % van de patiënten tijdens de eerste behandelingskuur en de volledige behandelingsperiode voor. Neutropenie hield bij 41 % van de patiënten gedurende > 7 dagen aan en bij 8 % gedurende 30 - 35 dagen. Neutropenie verdween binnen 35 dagen bij alle patiënten die werden gevolgd. De incidentie van Graad 4 neutropenie die 7 dagen of langer aanhield bedroeg 22 %. Neutropenische koorts in relatie met Paxene werd bij 14 % van de patiënten gemeld. Er waren drie septische episodes (2,8 %) tijdens de toediening van Paxene in relatie met het medisch product die fataal bleken. Trombocytopenie werd bij 50 % van de patiënten vastgesteld en was ernstig (< 50.000 cellen/mm<sup>3</sup>) bij 9 %. Bloedingepisodes als gevolg van het gebruik van Paxene werden bij < 3 % van de patiënten gemeld en de bloeding was gelokaliseerd. Anemie (Hb < 11 g/dL) werd bij 61 % van de patiënten vastgesteld en was ernstig (Hb < 8 g/dL) bij 10 %. Bij 21 % van de patiënten waren transfusies met rode bloedcellen nodig.

Onder de patiënten (> 50 % op protease-remmers) met normale leverfunctie als uitgangswaarde hadden respectievelijk 28 %, 43 % en 44 % verhogingen in bilirubine, alkalische fosfatase en AST (SGOT). Voor elk van deze parameters waren de verhogingen ernstig in 1 % van de gevallen.

## **4.9 Overdosering**

Er bestaat geen antidotum voor een Paxene-overdosering. In geval van een overdosering moet de patiënt nauwgezet worden bewaakt. De behandeling moet worden toegespitst op de voornaamste verwachte toxiciteit zoals beenmergsuppressie, mucositis en perifere neuropathie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: taxanen, ATC-code: L01CD01

Het werkzame bestanddeel van Paxene is paclitaxel. De exacte werking van de tumorbestrijdende activiteit van paclitaxel is niet bekend. Over het algemeen wordt aangenomen dat paclitaxel de samenvoeging van microtubuli vanuit tubuline-dimeren stimuleert en depolymerisatie voorkomt. De stabilisatie resulteert in de remming van de normale dynamische reorganisatie van het microtubulaire netwerk, dat essentieel is voor de vitale interfase en mitotische celfuncties. Daarbij induceert paclitaxel de bundeling van microtubuli tijdens de celcyclus en de vorming van verscheidene microtubulasters tijdens de mitose.

#### Gemetastaseerd borstcarcinoom

De werkzaamheid en veiligheid van Paxene (iedere drie weken een drie uur durende infusie van 175 mg/m<sup>2</sup>) werden onderzocht in een multicenter, open-label Fase III-onderzoek bij 172 vrouwen met refractair gemetastaseerd borstcarcinoom. De klinische respons bedroeg 18,5 %. De gemiddelde tijd tot progressie was 2,8 maanden (CI: 2,1 - 3,3 maanden) en de gemiddelde overlevingstijd was 9,9 maanden (CI: 7,8 - 13,1 maanden). De resultaten die met Paxene werden verkregen lijken veel op de resultaten van eerder gepubliceerde paclitaxel Fase III-onderzoeken.

#### Gevorderd ovariumcarcinoom (eerstelijns-behandeling)

De werkzaamheid en veiligheid van paclitaxel werden in twee grote, willekeurige, gecontroleerde onderzoeken (vs. Cyclofosfamide 750 mg/m<sup>2</sup>/cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>) geëvalueerd. In het eerste onderzoek kregen meer dan 650 patiënten met stadium IIb-c, III of IV primaire ovariumcarcinoom maximaal 9 behandelingskuren met paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> gedurende 3 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) of een controle. Het tweede grote onderzoek evalueerde maximaal 6 kuren van ofwel paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup> gedurende 24 uur) gevolgd door cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) of een controle bij meer dan 400 patiënten met stadium III/IV primaire ovariumcarcinoom met een residuele ziekte van > 1 cm na stageringslaparotomie of met distale metastasen. Hoewel de twee verschillende paclitaxel-posologieën niet rechtstreeks met elkaar werden vergeleken, kenden de patiënten behandeld met paclitaxel in combinatie met cisplatine in beide onderzoeken een significant langere evolutie naar vooruitgang (Onderzoek 1: mediaan 15,3 maanden vs. 11,5 maanden, p < 0,001; Onderzoek 2: mediaan 17 maanden vs. 13 maanden, p < 0,001) en een langere overlevingstijd (Onderzoek 1: mediaan 36 maanden vs. 26 maanden, p = 0,0016; Onderzoek 2: mediaan 36 maanden vs. 24 maanden, p < 0,001) en in Onderzoek 1 een significant hogere reactiegraad (Onderzoek 1: 59 % vs. 45 %, p = 0,014; Onderzoek 2: 60 % vs. 50 %, NS) vergeleken met de standaardtherapie. Verhoogde neurotoxiteit, artralgie/myalgie, maar afgenomen myelosuppressie werden waargenomen bij patiënten met gevorderde eierstokkanker die een infuus met paclitaxel/cisplatine van 3 uur kregen toegediend in vergelijking met patiënten die cyclofosfamide/cisplatine kregen.

#### Gemetastaseerd ovariumcarcinoom (tweedelijnsbehandeling)

De werkzaamheid en veiligheid van Paxene (iedere drie weken een drie uur durende infusie van 175 mg/m<sup>2</sup>) werden onderzocht in een multicenter, open-label uitgebreid Fase II-onderzoek bij 120 vrouwen met gemetastaseerd ovariumcarcinoom in een gevorderd stadium. De klinische respons bedroeg 21,7 % (CI: 14,7 - 31,1%). De gemiddelde tijd tot progressie was 4,1 maanden (CI: 3,3 - 4,9 maanden) en de gemiddelde overleving was 13,4 maanden (CI: 11,5 - 15,0 maanden). De resultaten die met Paxene werden verkregen lijken veel op de resultaten van eerder gepubliceerde paclitaxel Fase III-onderzoeken.

#### Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom

De werkzaamheid van de combinatie paclitaxel/cisplatine werd in twee gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom aangetoond.

In het eerste onderzoek werden 332 patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom gerandomiseerd tussen cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup>) in combinatie met teniposide

(100 mg/m<sup>2</sup>; n= 166), of cisplatine (80 mg/m<sup>2</sup>) en paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>; n= 166). Er was geen voordeel in overleving (9,5 vs. 9,9 maanden) of progressievrije overleving (5,1 vs. 5,0 maanden) met cisplatine/paclitaxel vs. cisplatine/teniposide. De hogere reactiesnelheden (37 % vs. 26 %), minder algemene neveneffecten en verbeterde QoL op korte termijn met cisplatine/paclitaxel vs. cisplatine/teniposide werden echter als belangrijke resultaten beschouwd in een palliatieve populatie. Graad 2 of 3 perifere neurotoxiciteit werd vaker vastgesteld met cisplatine/paclitaxel (29 % vs. 6 %).

In het tweede onderzoek werden 599 patiënten met stadium IIIB of IV ziekte gerandomiseerd tussen cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) en etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>; n= 200), of cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) en een lage dosis paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>; n= 198), of cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) en een hoge dosis paclitaxel (250 mg/m<sup>2</sup>) met G-CSF (n= 201). De mediaanoverleving voor elke groep met paclitaxel verschilde niet significant van etoposide/cisplatine (respectievelijk p= 0,097 en 0,090 voor een hoge dosis paclitaxel en een lage dosis paclitaxel). Wat de progressievrije overleving betreft, werden er statistisch zeer significante resultaten genoteerd voor de groep met een hoge dosis paclitaxel vergeleken met etoposide/cisplatine (p= 0,007). De reactie respons rates waren sterk in het voordeel van de groepen met paclitaxel [respectievelijk 13 %, 30 % en 26 % voor etoposide/cisplatine, hoge dosis paclitaxel (p< 0,001 vs. etoposide/cisplatine) en regimes met een lage dosis paclitaxel (p= 0,003 vs. etoposide/cisplatine)]. Een groter deel van de patiënten behandeld met paclitaxel hadden verbeteringen van QoL op korte termijn. Graad 3 neurotoxiciteit kwam echter significant vaker voor bij de groep met een hoge dosis paclitaxel vs. etoposide/cisplatine (40 % vs. 21 %).

#### Aan aids gerelateerd Kaposi sarcoom

De werkzaamheid en veiligheid van Paxene werden onderzocht in een enkelvoudig, niet-vergelijkend onderzoek bij 107 patiënten met gevorderd Kaposi sarcoom, die voorheen met systemische chemotherapie waren behandeld. In het onderzoek kreeg de meerderheid van de patiënten een granulocyten-kolonie stimulatie factor (G-CSF) toegediend. Het primaire eindpunt was de beste tumorrespons. De patiënten kregen elke 14 dagen een drie uur durende infusie van 100 mg/m<sup>2</sup> Paxene. Van de 107 patiënten waren er 63 resistent tegen liposomale antracyclinen. Deze subgroep patiënten wordt gezien als kerngroep voor wat de werkzaamheid van de behandeling betreft.

Het totale succespercentage (complete of gedeeltelijke respons) na 15 behandelingscycli was 57 % (CI 44 – 70 %) bij patiënten die resistent waren tegen liposomale antracyclinen. Bij meer dan de helft was de respons zichtbaar na de eerste drie behandelingscycli. Bij patiënten die resistent waren tegen liposomale antracyclinen was de reactiesnelheid bij patiënten die nog nooit met een proteaseremmer (55,6 %) waren behandeld vergelijkbaar met die bij patiënten die ten minste twee maanden voorafgaand aan de behandeling met Paxene waren behandeld (60,9 %).

De gemiddelde tijd tot progressie van de kerngroep was 468 dagen (95 % CI 257-NE). De gemiddelde overlevingstijd voor Paxene kan niet worden ingeschat, maar de 95 %-ondergrens was 617 dagen bij de kerngroep.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening vervalt de plasmaconcentratie op een tweefasische of driefasische wijze. De verwijdering van paclitaxel is niet lineair (afhankelijk van de concentratie), aangezien de systemische blootstelling aan het product meer toeneemt dan verwacht na een toename van de dosering.

Uit *in vitro* onderzoeken blijkt dat de eiwitbinding varieert van 88 tot 98 %. Ondanks deze hoge eiwitbinding wordt paclitaxel goed over de weefsels verdeeld.

#### Gemetastaseerd borstcarcinoom

De farmacokinetische parameters van paclitaxel bij een drie uur durende infusie van 175 mg/m<sup>2</sup>, toegediend aan 13 patiënten met borstcarcinoom, waren als volgt: de maximale concentratie (C<sub>max</sub>)

was 3.890 ng/ml, het oppervlak onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) was 14.090 ng/uur/ml en de klaring (CL) bedroeg 13,3 l/uur/m<sup>2</sup>.

#### Gemetastaseerd borstcarcinoom/ovariumcarcinoom

De farmacokinetische parameters van paclitaxel bij een drie uur durende infusie van 175 mg/m<sup>2</sup>, toegediend aan 5 patiënten met ovariumcarcinoom en 3 patiënten met borstcarcinoom, waren als volgt: de maximale concentratie (C<sub>max</sub>) was 4.213 ng/ml, het oppervlak onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) was 12.603 ng·uur/ml en de klaring (CL) bedroeg 20,4 l/uur/m<sup>2</sup>.

Renale excretie speelt een minder belangrijke rol in de eliminatie van paclitaxel, aangezien minder dan 10 % van de dosis als onveranderd geneesmiddel in de urine wordt uitgescheiden. De belangrijkste wijze van uitscheiding is metabolisme gevolgd door uitscheiding via de gal. Bij 6 patiënten werd 39 % tot 87 % van een intraveneuze dosis (175 mg/m<sup>2</sup>) uitgescheiden in de ontlasting en gemiddeld werd slechts 10 % van de toegediende dosis als onveranderd paclitaxel uitgescheiden. Verscheidene metabolieten zijn in het plasma aangetoond, maar slechts drie ervan zijn geïdentificeerd: 6 alfa-hydroxypaclitaxel, 3'-para-hydroxypaclitaxel en 6 alfa, 3'-para-dihydroxypaclitaxel. De belangrijkste metaboliet in de ontlasting is 6 alfa-hydroxypaclitaxel. *In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat CYP 2C8 en 3A4 betrokken zijn bij de vorming van respectievelijk 6 alfa-hydroxypaclitaxel en 3'-para-dihydroxypaclitaxel.

#### Aan aids gerelateerd Kaposisarcoom

Na een intraveneuze dosis van 100 mg/m<sup>2</sup> aan 19 patiënten met aan aids gerelateerd Kaposisarcoom toegediend als een infusie van drie uur, varieerden de maximale concentraties van 761 tot 2.860 ng/ml (gemiddeld 1.530) en het gemiddelde oppervlak onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) was 5.619 ng·uur/ml (waarden van 2.609 tot 9.428). De klaring bedroeg 20,6 l/uur/m<sup>2</sup> (van 11 tot 38) en het verdelingsvolume was 291 l/m<sup>2</sup> (van 121 tot 638). De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedroeg gemiddeld 23,7 uur (van 12 - 33).

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

#### *Carcinogenese, mutagenese, invloed op vruchtbaarheid*

Het is aangetoond dat paclitaxel *in vivo* genotoxisch is (micronucleustest bij muizen). Het veroorzaakte echter geen mutageniteit in de Ames-test of de CHO/HGPRT-genmutatietest (Chinese Hamster Ovary/Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase). Het carcinogene potentieel van paclitaxel is niet onderzocht. Paclitaxel behoort echter tot de groep stoffen die op basis van hun werking potentieel carcinogeen is. Paclitaxel veroorzaakte bij een lage dosis van 0,6 mg/kg/dag een lage vruchtbaarheid en toxiciteit bij de foetus bij ratten. Onderzoek bij dieren liet niet-reversibele toxische effecten van paclitaxel op de mannelijke voortplantingsorganen zien bij een klinisch relevant niveau van blootstelling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Polyoxylricinusolie  
Citraenzuur (watervrij)  
Ethanol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Het contact van het onverdunde concentraat met uit geplastificeerd PVC bestaande apparatuur of hulpmiddelen voor het bereiden van oplossingen voor infusie wordt afgeraden. Om de patiënt zo min mogelijk bloot te stellen aan het plastificeermiddel DEHP [di(2-ethylhexyl)ftalaat], dat uitgelooft kan worden van de PVC-infusiezakken of infusiesets, moeten verdunde Paxene-oplossingen in flessen (glas, polypropyleen) of plastic zakken (polypropyleen, polyolefine) worden bewaard en worden toegediend met behulp van polyethyleengevoerde toedieningssets.

### 6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar.

Chemische, fysische en microbiële stabiliteit van product in de flacon welke niet onmiddellijk is gebruikt is aangetoond voor een periode van maximaal 28 dagen mits bewaard beneden 25 °C. Andere bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na oplossing is de chemische en fysische stabiliteit in polypropyleen infusiezakken aangetoond voor ten minste 24 uur onder 25 °C.

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het opgeloste product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik voor verantwoordelijkheid van de gebruiker. Het product mag normaliter niet langer dan 24 uur worden bewaard, bij een temperatuur van 2 tot 8 °C, behalve wanneer het product is verdund onder gecontroleerde en gevalideerde steriele omstandigheden.

### 6.4 Speciale voorzorgen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml helder glas (type I) injectieflacon voorzien van een flip-off-dop, met 30 mg concentraat.

20 ml helder glas (type I) injectieflacon voorzien van een flip-off-dop, met 100 mg concentraat.

30 ml helder glas (type I) injectieflacon voorzien van een flip-off-dop, met 150 mg concentraat.

50 ml helder glas (type I) injectieflacon voorzien van een flip-off-dop, met 300 mg concentraat.

Er zijn vier verpakkingsgrootten verkrijgbaar: injectieflacon van 30 mg/5 ml, injectieflacon van 100 mg/16,7 ml, injectieflacon van 150 mg/25 ml en injectieflacon van 300 mg/50 ml verpakt in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi de gehele resterende inhoud weg nadat deze voor het eerst is gebruikt.

#### Voorzorgsmaatregelen bij bereiding en toediening

Paclitaxel is een cytotoxisch geneesmiddel tegen kanker. Zoals bij andere potentieel giftige verbindingen dient men voorzichtig te zijn bij de verwerking van Paxene. Het dragen van

handschoenen, veiligheidsbril en beschermende kleding wordt aangeraden. Wanneer de Paxene-oplossing in contact met de huid komt, dient men de huid onmiddellijk en zorgvuldig met water en zeep te wassen. Wanneer Paxene in aanraking komt met slijmvlies, moet het slijmvlies grondig met water worden nagespoeld. Paxene mag uitsluitend worden voorbereid en toegediend door medewerkers die voldoende zijn opgeleid in het gebruik van cytotoxische middelen. Paxene dient niet gebruikt te worden door zwangere personeelsleden.

#### Bereiding voor intraveneuze infusie

Paxene concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet vóór gebruik worden verdund. Paxene moet in een 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor infusie, 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing voor injectie of 50 mg/ml (5 %) glucose in Ringer-oplossing voor injectie worden verdund tot een uiteindelijke concentratie van 0,3 tot 1,2 mg/ml. Na oplossing is de chemische en fysische stabiliteit in polypropyleen infusiezakken aangetoond voor ten minste 24 uur onder 25 °C. Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het opgeloste product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik voor verantwoordelijkheid van de gebruiker. Het product mag normaliter niet langer dan 24 uur worden bewaard bij een temperatuur van 2 tot 8°C, behalve wanneer het product is verdund onder gecontroleerde en gevalideerde steriele omstandigheden.

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór gebruik visueel worden gecontroleerd op partikels en verkleuring. Bij bereiding kunnen de oplossingen er troebel uitzien, wat te wijten is aan het oplosmiddel.

Oplossingen van Paxene moeten bereid en bewaard worden in glazen, polypropyleen of polyolefine containers. Gebruik niet-PVC houdende toedieningssets, zoals met polyethyleen beklede toedieningssets.

Paxene moet worden toegediend door een in-linefilter met een microporeus membraan niet groter dan 0,22 µm. Het gebruik van filters met korte PVC-gecoate inlaat- en uitlaatslangen heeft niet geresulteerd in een beduidende uitloging van DEHP.

#### Verwerking en verwijdering

De procedures voor het correct verwerken en verwijderen van cytotoxische geneesmiddelen moeten worden gevolgd.

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

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin, Royal Docks  
Londen E16 2QJ  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/99/113/001 voor 30 mg/5 ml  
EU/1/99/113/002 voor 150 mg/25 ml  
EU/1/99/113/003 voor 100 mg/16,7 ml  
EU/1/99/113/004 voor 300 mg/50 ml

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

Datum van eerste verlening: 19 juli 1999.  
Datum van meest recente hernieuwing: 19 juli 2009.



## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE II**

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN  
DE HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

IVAX Pharmaceuticals UK  
Aston Lane North  
Preston Brook  
Runcorn  
Cheshire  
Verenigd Koninkrijk

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Ostravská 29/305  
747 70 Opava  
Komárov  
Tsjechië

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE  
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie rubriek bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. ETIKETTERING**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**VERPAKKINGSTEKST VOOR PAXENE 30 mg/5 ml:**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Paxene 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie  
paclitaxel

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Eén injectieflacon bevat 6 mg/ml paclitaxel (30 mg paclitaxel in 5 ml)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: polyoxylricinusolie; citroenzuur (watervrij) en 49,7 % (v/v) ethanol. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
30 mg/5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK**

Intraveneus gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

VOORZICHTIG: verdunnen voor gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Niet gebruiken na:

De chemische, fysische en microbiële stabiliteit van ongebruikt, onverdund product dat in de injectieflacon achterblijft is gedurende maximaal 28 dagen indien bewaard beneden 25 °C aangetoond.

Na verdunning is chemische en fysieke stabiliteit in gebruik in polypropyleeninfusiezakken gedurende 24 uur aangetoond indien bewaard beneden 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product onmiddellijk te worden gebruikt.

#### **9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking.

#### **10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Niet-gebruikte inhoud wegwerpen volgens standaard procedures voor cytotoxische geneesmiddelen.

#### **11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
Londen E16 2QJ  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/99/113/001

#### **13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT**

Lotnummer:

#### **14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

#### **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

#### **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR OP DE INJECTIEFLACON VOOR PAXENE 30 mg/5 ml:**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Paxene 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.  
paclitaxel  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Niet gebruiken na:

**4. PARTIJNUMMER**

Lotnummer:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

30 mg/5 ml  
VOORZICHTIG: verdunnen voor gebruik.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**VERPAKKINGSTEKST VOOR PAXENE 100 mg/16,7 ml:**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Paxene 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
paclitaxel

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Eén injectieflacon bevat 6 mg/ml paclitaxel (100 mg paclitaxel in 16,7 ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: polyoxylricinusolie, citroenzuur (watervrij) en 49,7 % (v/v) ethanol. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
100 mg/16,7 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK**

Intraveneus gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

VOORZICHTIG: verdunnen voor gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Niet gebruiken na:

De chemische, fysische en microbiële stabiliteit van ongebruikt, onverdund product dat in de injectieflacon achterblijft is gedurende maximaal 28 dagen indien bewaard beneden 25 °C aangetoond.

Na verdunning is chemische en fysische stabiliteit in gebruik in polypropyleeninfusiezakken gedurende 24 uur aangetoond indien bewaard beneden 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product onmiddellijk te worden gebruikt.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar de injectieflacon in de oorspronkelijke verpakking.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Niet-gebruikte inhoud wegwerpen volgens standaard procedures voor cytotoxische geneesmiddelen.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
Londen E16 2QJ  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/99/113/003

**13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT**

Lotnummer:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR OP DE INJECTIEFLACON VOOR PAXENE 100 mg/16,7 ml:**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Paxene 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.  
paclitaxel  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Niet gebruiken na:

**4. PARTIJNUMMER**

Lotnummer:

**5. OVERIGE**

100 mg /16,7 ml  
VOORZICHTIG: verdunnen voor gebruik

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**VERPAKKINGSTEKST VOOR PAXENE 150 mg/25 ml:**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Paxene 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
paclitaxel

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Eén injectieflacon bevat 6 mg/ml paclitaxel (150 mg paclitaxel in 25 ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: polyoxylricinusolie, citroenzuur (watervrij) en 49,7 % (v/v) ethanol. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
150 mg/25 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

VOORZICHTIG: verdunnen voor gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Niet gebruiken na:

De chemische, fysische en microbiële stabiliteit van ongebruikt, onverdund product dat in de injectieflacon achterblijft is gedurende maximaal 28 dagen indien bewaard beneden 25 °C aangetoond.

Na verdunning is chemische en fysische stabiliteit in gebruik in polypropyleeninfusiezakken gedurende 24 uur aangetoond indien bewaard beneden 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product onmiddellijk te worden gebruikt.

#### **9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar de injectieflacon in de buiten verpakking.

#### **10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Niet-gebruikte inhoud wegwerpen volgens standaard procedures voor cytotoxische geneesmiddelen.

#### **11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
Londen E16 2QJ  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/99/113/002

#### **13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT**

Lotnummer:

#### **14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

#### **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

#### **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR OP DE INJECTIEFLACON VOOR PAXENE 150 mg/25 ml:**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Paxene 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.  
paclitaxel  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Niet gebruiken na:

**4. PARTIJNUMMER**

Lotnummer:

**5. OVERIGE**

150 mg/25 ml  
VOORZICHTIG: verdunnen voor gebruik.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**VERPAKKINGSTEKST VOOR PAXENE 300 mg/50 ml:**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Paxene 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
paclitaxel

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Eén injectieflacon bevat 6 mg/ml paclitaxel (300 mg paclitaxel in 50 ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ook: polyoxylricinusolie, citroenzuur (watervrij) en 49,7 % (v/v) ethanol. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
300 mg/50 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intraveneus gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

VOORZICHTIG: verdunnen voor gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Niet gebruiken na:

De chemische, fysische en microbiële stabiliteit van ongebruikt, onverdund product dat in de injectieflacon achterblijft is gedurende maximaal 28 dagen indien bewaard beneden 25 °C aangetoond.

Na verdunning is chemische en fysische stabiliteit in gebruik in polypropyleeninfusiezakken gedurende 24 uur aangetoond indien bewaard beneden 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product onmiddellijk te worden gebruikt.

#### **9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking.

#### **10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Niet-gebruikte inhoud wegwerpen volgens standaard procedures voor cytotoxische geneesmiddelen.

#### **11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
Londen E16 2QJ  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/99/113/004

#### **13. PARTIJNUMMER VAN DE FABRIKANT**

Lotnummer:

#### **14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

#### **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

#### **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar



**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST VOOR OP DE INJECTIEFLACON VOOR PAXENE 300 mg/50 ml:**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Paxene 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.  
paclitaxel  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Niet gebruiken na:

**4. PARTIJNUMMER**

Lotnummer:

**5. OVERIGE**

300 mg/50 ml  
VOORZICHTIG: verdunnen voor gebruik.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### Paxene 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Paclitaxel

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**In deze bijsluiter:**

1. Wat is Paxene en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Paxene gebruikt
3. Hoe wordt Paxene gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Paxene
6. Aanvullende informatie

### 1. WAT IS PAXENE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Paxene behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend staan als antineoplastische middelen. Deze middelen worden gebruikt voor het behandelen van kanker.

Paxeneconcentraat voor oplossing voor infusie wordt gebruikt voor het behandelen van:

- AIDS-gerelateerd Kaposi-sarcoom in een gevorderd stadium wanneer bepaalde andere behandelingen (liposomale antracyclinen) zijn geprobeerd maar niet zijn aangeslagen. Kaposi-sarcoom is een tumor die voortkomt uit bloedvaten in de huid of inwendige organen en gewoonlijk verschijnt als vlakke of verhoogde, paarse tot donkerbruine plekken op de huid.
- Borstkanker in een gevorderd stadium wanneer bepaalde andere behandelingen (standaard antracycline-bevattende therapie) zijn geprobeerd maar niet zijn aangeslagen of wanneer de patiënt niet geschikt is voor deze behandelingen.
- Eierstokkanker in een gevorderd stadium of resterende tumor (> 1 cm) na een aanvankelijke chirurgische ingreep, in combinatie met cisplatine als eerstelijnsbehandeling.
- Eierstokkanker in een gevorderd stadium wanneer bepaalde andere behandelingen (platinabevattende combinatietherapie zonder taxanen) zijn geprobeerd maar niet zijn aangeslagen (als tweedelijnsbehandeling).
- Niet-kleincellige longkanker in een gevorderd stadium wanneer potentieel curatieve chirurgische ingreep en/of radiotherapie niet mogelijk zijn, in combinatie met cisplatine. Er is beperkte informatie ter ondersteuning van behandeling van deze conditie.

### WAT U MOET WETEN VOORDAT U PAXENE GEBRUIKT

#### Gebruik Paxene niet

- als u overgevoelig (allergisch) bent voor paclitaxel of voor één van de andere bestanddelen van Paxene;
- als u leverproblemen hebt ondervonden;
- als u te horen hebt gekregen dat het aantal witte bloedlichaampjes bij u erg laag is;

- als u een ernstige, ongecontroleerde infectie heeft;
- als u zwanger bent, zwanger kunt worden of borstvoeding geeft.

### **Wees extra voorzichtig met Paxene:**

- Vóór en gedurende de behandeling met Paxene wordt uw bloed regelmatig onderzocht om te controleren of u de behandeling veilig kunt voortzetten.
- Paxene wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar).
- Informeer uw arts onmiddellijk als u tijdens of na de behandeling met Paxene last krijgt van ernstige of langdurige of bloedige diarree. Dit kan een teken zijn van een ernstige ontsteking van de dikke darm (colitis pseudomembranacea).
- Als u tijdens de behandeling abnormaal hartritme, duizeligheid, of flauwvallen ondervindt.
- Als u voordien bestralingbehandeling (radiotherapie) van uw borst heeft gehad (zie rubriek 4: “Mogelijke bijwerkingen”)
- Als u andere geneesmiddelen inneemt die met paclitaxel zouden kunnen reageren (zie rubriek “Gebruik met andere geneesmiddelen”).

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Informeer uw arts alvorens u Paxene krijgt toegediend als u:

- ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine (voor het behandelen van AIDS) of enige andere voorgeschreven geneesmiddelen voor uw aandoening inneemt;
- enige andere door een arts voorgeschreven geneesmiddelen voor ongeacht welke aandoening (bijv. erytromycine, fluoxetine, gemfibrozil, imidazol antischimmel-middelen, rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital);
- andere geneesmiddelen gebruikt die u zelf zonder recept hebt gekocht.

Als u al wordt behandeld met doxorubicine voor uw aandoening, dan dient uw eerste dosis paclitaxel 24 uur na doxorubicine te worden gegeven.

Door het hoge alcoholgehalte kan Paxene het effect van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Als u een andere arts raadpleegt of naar het ziekenhuis komt, vergeet dan niet te vertellen welke geneesmiddelen u gebruikt.

### **Zwangerschap en borstvoeding:**

Informeer uw arts als u zwanger bent, mogelijk zwanger kunt zijn of borstvoeding geeft vóór u begint met de behandeling met Paxene. Paxene kan niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en vrouwen die Paxene gebruiken, mogen geen borstvoeding geven. Bij gebruik van Paxene moet u zorgen voor goede anticonceptie.

Mannelijke patiënten die met Paxene worden behandeld, wordt aangeraden om binnen zes maanden na de behandeling geen kinderen te verwekken.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines:**

Paxene bevat alcohol. Dus kan het tot enige uren na de infusie niet veilig zijn om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Vraag uw arts om advies. Normaalgesproken zou het besturen van voertuigen of het gebruik van machines tussen de behandelingen met Paxene door geen probleem moeten zijn, tenzij u last krijgt van vermoeidheidsverschijnselen of duizeligheid.

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Paxene**

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 50 % (vol.) alcohol. Elk infuus bevat max. 21 g alcohol. De hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel kan de effecten van andere geneesmiddelen veranderen en men dient er rekening mee te houden bij patiënten met leverziekte of epilepsie. Na een infusie met

Paxene kan de hoeveelheid alcohol uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

Paxene bevat eveneens polyoxylicinuosolie, die een allergische reactie kan veroorzaken.

### 3. HOE WORDT PAXENE GEBRUIKT

Het concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie wordt verdund en geleidelijk gedurende ongeveer drie uur toegediend via een ader, tenzij anders vermeld. De aan u toegediende hoeveelheid (dosis) Paxene wordt berekend aan de hand van de huidoppervlakte van uw lichaam in vierkante meters (m<sup>2</sup>) met inachtneming van de resultaten van de bloedonderzoeken en uw medische conditie. Indien noodzakelijk zal uw arts gedurende de behandeling de dosering aanpassen.

#### **Aan aids gerelateerd Kaposi-sarcoom**

De normale dosis Paxene bedraagt 100 mg/m<sup>2</sup> aan huidoppervlakte. Paxene wordt elke twee weken toegediend, zolang aan de hand van de uitslagen van uw bloedonderzoeken kan worden vastgesteld dat de behandeling veilig kan worden voortgezet.

#### **Borst- en eierstokkanker in een gevorderd stadium (tweedelijns-behandeling)**

De normale dosis Paxene bedraagt 175 mg/m<sup>2</sup> aan huidoppervlakte. Paxene wordt elke drie weken toegediend, zolang aan de hand van de uitslagen van uw bloedonderzoeken kan worden vastgesteld dat de behandeling veilig kan worden voortgezet.

#### **Eierstokkanker in een gevorderd stadium (eerstelijns-behandeling)**

Twee doseringsregimes van Paxene worden aanbevolen: Paxene 175 mg/m<sup>2</sup>, huidoppervlakte, wordt toegediend in een ader als infuus van 3 uur gevolgd door een ander geneesmiddel, cisplatine elke drie weken; ofwel Paxene 135 mg/m<sup>2</sup> als infuus van 24 uur, gevolgd door cisplatine, elke drie weken. Uw verdere behandeling zal afhangen van de uitslagen van uw bloedonderzoeken, welke zullen aantonen dat het veilig is om met uw behandeling door te gaan.

#### **Gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom**

De aanbevolen dosis Paxene bedraagt 175 mg/m<sup>2</sup>, huidoppervlakte, gevolgd door cisplatine elke drie weken. Deze behandeling wordt toegediend zolang aan de hand van de uitslagen van uw bloedonderzoeken kan worden vastgesteld dat de behandeling veilig kan worden voortgezet.

Voorafgaand aan de behandeling krijgt u bepaalde geneesmiddelen toegediend om allergische reacties tijdens de infusie te voorkomen. Twaalf uur en vervolgens zes uur voor toediening van het infuus krijgt u dexamethason (een steroïde), in de vorm van tabletten die u moet innemen of in de vorm van een injectie. Een half uur tot een uur voor het toedienen van het infuus krijgt u twee verschillende soorten injecties (een antihistaminicum en een H<sub>2</sub>-antagonist).

Het infuus wordt alleen onder medisch toezicht toegediend en tijdens deze toediening wordt u regelmatig gecontroleerd om te zien hoe u hierop reageert. Wanneer u hartproblemen hebt ondervonden, kan uw hartslag worden gecontroleerd. Mochten er tijdens het toedienen van het infuus complicaties optreden, dan is het medisch personeel paraat om adequaat op te treden.

### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Paxene bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Bijwerkingen kunnen optreden tijdens of na de behandeling van Paxene. Tijdens de behandeling dient u het medisch personeel op de hoogte te brengen als u zich niet goed voelt. Wanneer u zich tussen de behandelingen door of na afloop van de behandeling niet goed voelt, informeer dan zo spoedig mogelijk uw arts of apotheker.

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

zeer vaak (treedt op bij meer dan 1 persoon op de 10)

vaak (treedt op bij 1 tot 10 personen op de 100)

soms (treedt op bij 1 tot 10 personen op de 1.000)

zelden (treedt op bij 1 tot 10 personen op de 10.000)

zeer zelden (treedt op bij meer dan 1 persoon op de 10.000)

niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen worden hieronder vermeld:

- Infecties – dit kan verband houden met een warm (koorts) of koud (koude rillingen) gevoel, zere keel en schimmelinfectie in de mond (orale candidiasis)
- Milde allergische reacties, inclusief rood aanlopen en huiduitslag
- Lage bloeddruk, waardoor u bij het opstaan licht in het hoofd kunt zijn
- Eetstoornissen inclusief anorexia
- Zenuwstoornissen inclusief een tintelend gevoel of tintelingen in de handen en voeten
- Misselijk zijn of overgeven
- Milde diarree, verstopping en maagpijn
- Haaruitval
- Gewrichts- of spierzwakte, pijn of verlies van gevoel in uw benen
- Rond de injectieplek kan pijn of zwelling optreden

Hieronder worden vaak voorkomende bijwerkingen vermeld:

- Griepachtige symptomen
- Tijdelijke lage witte-bloedceltelling, waardoor er een infectie bij u kan ontstaan
- Lage bloedplaatjestellingen die ongewone bloeding (bijv. neusbloedingen) en onverklaarbare bloeduitstorting kunnen veroorzaken
- Pijnlijk gevoel in het lichaam
- Duizelig voelen
- Geërgerd zijn
- Slaapgebrek
- Vieze smaak in uw mond
- Verlies van evenwicht of wankelen
- Hoofdpijn
- Oorsuizingen
- Abnormaal hartritme
- Duizeligheid
- Rood worden of blozen van uw huid
- Kortademigheid
- Neusbloedingen
- Droge mond en mondzweren
- Indigestie
- Verkleuring van ontlasting
- Veranderingen in uw huid en nagels
- Mild schilferen van de huid in verband met droogte, uitslag en acne
- Pijn in de botten en rug, evenals kramp in de benen
- Pijn bij het plassen

- Reacties op de injectieplek die pijn, zwelling en verharding van de huid rond de injectieplek veroorzaken. Paxene kan ook uit de ader lekken en een infectie of zweervorming van de omringende huid veroorzaken.
- De spiegels van bepaalde enzymen in uw bloed kunnen stijgen

Soms voorkomende bijwerkingen worden hieronder vermeld:

- Ernstige infecties zoals longontsteking
- Ernstige bloedarmoede
- Moe zijn
- Bleke huid
- Uitdroging, gewichtsverlies of -toename
- Ernstige pijn op de borst, onregelmatige hartslag, duizelig zijn en hartaanval
- Hoge bloeddruk, bloedstolsels en ontsteking in de aderen
- Vergeling van de huid en nagels

Zelden voorkomende bijwerkingen worden hieronder vermeld:

- Infecties zoals longontsteking
- Plaatselijke zwelling van de huid
- Ernstige allergische reacties (anafylactische reactie) – u kunt plaatselijk jeuk en zwelling van de handen, voeten, enkels, het gezicht, de lippen, mond, tong of keel ondervinden
- Effecten op de zenuwen die uw spieren sturen hetgeen resulteert in zwakte in de armen en benen
- Jeuk, rode huiduitslag
- Problemen met uw longen, inclusief zwelling en vloeistofophoping, hetgeen ademhalingsproblemen kan veroorzaken

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen worden hieronder vermeld:

- Acute leukemie (bloedkanker)
- Levensbedreigende allergische reactie (anafylactische shock)
- Verward lijken en handelen
- Hersenziekte
- Aanhoudende diarree
- Toevallen (convulsies, aanvallen)
- Verstoord gezichtsvermogen
- Gehoorverlies
- Evenwichtsproblemen
- Verhoging van hartslag
- Shock
- Verstopping
- Buikpijn veroorzaakt door een ophoping van vloeistof in de buik (ascites), darmontsteking, darmverstopping, bloedstolsels in de bloedvaten naar uw darm en perforatie van uw darmwand
- Ziekte van de pancreas
- Ziekte van de oesofagus (de buis die voedsel naar uw maag voert)
- Verlies van eetlust
- Ernstige huidirritatie, laesies en uitslag
- Loslaten van vinger- en teennagels – bij blootstelling aan de zon dient u bescherming om uw voeten en handen te dragen
- Leverbeschadiging – geel worden van de huid en abnormale spiegels van bepaalde leverenzymen

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U PAXENE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Paxene niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket op de injectieflacon en op de buitenverpakking na “niet gebruiken na”. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaar de injectieflacon ter bescherming tegen licht in de buitenverpakking.

Uw concentratie voor oplossing voor infuus wordt in de apotheek bewaard en zij bereiden het, zodat het gebruiksklaar is voor toediening door de arts of verpleegkundige. Na verdunning is chemische en fysische stabiliteit bij gebruik gedurende tenminste 24 uur beneden 25 °C aangetoond. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na opening te worden gebruikt. Andere bewaartijden en condities vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer zijn dan 24 bij 2 tot 8 °C.

Gebruik Paxene niet wanneer u zichtbare verkleuringsdeeltjes van de oplossing opmerkt. De geprepareerde oplossing kan troebel lijken.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi de gehele resterende inhoud weg nadat deze voor het eerst is gebruikt.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

Geneesmiddelen niet langer geregistreerd



## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Paxene

Het werkzame bestanddeel is paclitaxel 6 mg/ml (30 mg/5 ml, 100 mg/16,7 ml, 150 mg/25 ml of 300 mg/50 ml).

De andere bestanddelen zijn polyoxylricinusolie, citroenzuur (watervrij) en ethanol.

### Hoe ziet Paxene eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Paxene is een heldere, kleurloze tot iets gele, wat dikke oplossing die wordt geleverd in injectieflacons met 5 ml, 16,7 ml, 25 ml en 50 ml concentraat.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Norton Healthcare Limited  
Albert Basin  
Royal Docks  
Londen E16 2QJ  
Verenigd Koninkrijk.

### Fabrikant

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Ostravská 29/305  
747 70 Opava  
Komárov  
Tsjechië

IVAX Pharmaceuticals UK  
Runcorn  
Cheshire  
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

### België/Belgique/Belgien

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.  
Tel: + 32 2 332 0315

### Luxembourg/Luxemburg

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.  
Tel: + 32 2 332 0315

### България

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 553 641 111

### Magyarország

IVAX Drug Research Institute Ltd  
Tel.: +36 1399 3343

### Česká republika

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 553 641 111

### Malta

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Tel.: +44 8705 02 03 04

### Danmark

IVAX Scandinavia AB

### Nederland

S.A. Mayne Pharma (Benelux) N.V.

Tlf.: + 46 850666300

Tel: + 32 2 332 0315

**Deutschland**

Mayne Pharma (Deutschland) GmbH  
D-85540 Haar  
Tel: + 49 89 43 77 770

**Norge**

Mayne Pharma (Nordic) AB, Sverige  
Tel: + 46 8 672 85 00

**Eesti**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**Österreich**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Tel.: +44 8705 02 03 04

**Ελλάδα**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Τηλ.: +44 8705 02 03 04

**Polska**

IVAX Pharma Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 22 742 04 25

**España**

Combino Pharm, S.L.  
Tel.: +34 93 480 88 33

**Portugal**

Mayne Pharma (Portugal) Lda  
Tel: + 351 21 485 7430

**France**

Mayne Pharma (France) SAS  
Tel: + 33 1 41 11 28 50

**România**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**Ireland**

Mayne Pharma Plc  
Tel: + 44 1926 821 010

**Slovenija**

Medis, d.o.o.  
Tel : + 386 1 589 6900

**Ísland**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Tel.: +44 8705 02 03 04

**Slovenská republika**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

Geneesmiddelenlijst landen geregistreerd

**Italia**

Mayne Pharma (Italia) s.r.l.  
Tel: +39 0 81 24 05 911

**Suomi/Finland**

Mayne Pharma (Nordic) AB, Ruotsi/Sverige  
Tel: + 46 8 672 85 00

**Κύπρος**

Norton Healthcare Ltd t/a IVAX Pharmaceuticals  
UK  
Τηλ.: +44 8705 02 03 04

**Sverige**

Mayne Pharma (Nordic) AB, Sverige  
Tel: + 46 8 672 85 00

**Latvija**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +420 553 641 111

**United Kingdom**

Mayne Pharma Plc  
Tel: + 44 1926 821 010

**Lietuva**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o  
Tel: +370 525 26490

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

**Verdere instructies voor het bereiden van het infuus****Aanwijzingen voor de verwerking**

Paxene is een antineoplastisch middel. Zoals bij andere potentieel giftige verbindingen dient men voorzichtig te zijn bij de verwerking van Paxene. Het dragen van handschoenen wordt aangeraden. Wanneer de Paxene -oplossing in contact komt met de huid, dient u de huid onmiddellijk en zorgvuldig met water en zeep te wassen. Wanneer Paxene in aanraking komt met slijmvlies, moet het slijmvlies grondig met water worden nagespoeld. Paxene mag uitsluitend worden voorbereid en toegediend door medewerkers die voldoende zijn opgeleid in het gebruik van cytotoxische middelen. Paxene dient niet verwerkt te worden door zwangere personeelsleden.

**Bereiding van de oplossing voor infusie**

Paxene moet vóór infusie onder aseptische omstandigheden worden verdund. Paxene moet in een 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor injectie, 50 mg/ml (5 %) glucoseoplossing voor injectie of 50 mg/ml (5 %) glucose in Ringer-oplossing voor injectie worden verdund tot een uiteindelijke concentratie van 0,3 tot 1,2 mg/ml.

Na oplossing is de chemische en fysische stabiliteit in polypropyleen infusiezakken aangetoond voor ten minste 24 uur wanneer bewaard onder 25 °C.

Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de in-gebruik bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik voor verantwoordelijkheid van de gebruiker, en mag normaal niet langer dan 24 uur worden bewaard, bij een temperatuur van 2 tot 8 °C, behalve wanneer het product is verdund onder gecontroleerde en gevalideerde steriele omstandigheden.

Chemische, fysische en microbiële stabiliteit van product in de flacon welke niet onmiddellijk is gebruikt is aangetoond voor een periode van maximaal 28 dagen mits bewaard beneden 25 °C. Andere bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór gebruik visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Bij bereiding kunnen de oplossingen er troebel uitzien, wat te wijten is aan het oplosmiddel.

Wanneer de oplossing wordt verdund in PVC-containers neemt het niveau van het extraheerbare plastificeermiddel DEHP [di-(2-ethylhexyl)ftalaat] toe met de tijd en de concentratie. Daarom wordt het gebruik van containers en toedieningssets van geplastificeerd PVC afgeraden.

Paxene -oplossingen moeten worden bereid en bewaard in containers van glas, polypropyleen of polyolefine. Voor het toedienen moeten hulpmiddelen worden gebruikt die geen PVC bevatten, zoals polyethyleengevoerde toedieningssets.

Paxene moet worden toegediend door een in-linefilter met een microporeus membraan niet groter dan 0,22 µm. Het gebruik van filters met korte PVC-gecoate inlaat- en uitlaatslangen heeft niet geresulteerd in een beduidende uitloging van DEHP.

### **Verwerking en verwijdering**

De procedures voor het correct verwerken en verwijderen van cytotoxische geneesmiddelen moeten worden gevolgd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd