

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pazenir 5 mg/ml poeder voor dispersie voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg paclitaxel geformuleerd als albuminegebonden nanopartikels.

Na reconstitutie bevat elke ml dispersie 5 mg paclitaxel geformuleerd als albuminegebonden nanopartikels.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor dispersie voor infusie.

De gereconstitueerde dispersie heeft een pH van 6-7,5 en een osmolaliteit van 300-360 mOsm/kg. Het poeder is wit tot geel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pazenir als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker bij volwassen patiënten bij wie de eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerde ziekte heeft gefaald en voor wie een standaardbehandeling met antracycline niet geïndiceerd is (zie rubriek 4.4).

Pazenir in combinatie met gemcitabine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas.

Pazenir in combinatie met carboplatine is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van niet-kleincellige longkanker bij volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor potentieel curatieve chirurgie en/of radiotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Pazenir dient alleen onder toezicht van een gekwalificeerde oncoloog te worden toegediend op afdelingen die zijn gespecialiseerd in het toedienen van cytotoxische middelen. Het dient niet te worden vervangen door of gebruikt ter vervanging van andere formuleringen van paclitaxel.

Dosering

Borstkanker

De aanbevolen dosis Pazenir is 260 mg/m², elke 3 weken gedurende 30 minuten intraveneus toegediend.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling van borstkanker

Voor patiënten die ernstige neutropenie (aantal neutrofielen < 500 cellen/mm³ gedurende een week of langer) of ernstige sensorische neuropathie ondervinden tijdens de behandeling met Pazenir, dient de dosis verlaagd te worden tot 220 mg/m² voor volgende kuren. Als opnieuw ernstige neutropenie of ernstige sensorische neuropathie optreedt, dient de dosis nogmaals verlaagd te worden tot 180 mg/m². Pazenir mag pas weer worden toegediend nadat het aantal neutrofielen hersteld is

tot > 1.500 cellen/mm³. Voor graad 3 sensorische neuropathie dient de behandeling te worden gestaakt tot een herstel tot graad 1 of 2, gevolgd door een dosisvermindering voor alle volgende kuren.

Adenocarcinoom van de pancreas

De aanbevolen dosis Pazenir in combinatie met gemcitabine is 125 mg/m² gedurende 30 minuten intraveneus toegediend op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen. De gelijktijdig aanbevolen dosis gemcitabine is 1000 mg/m² gedurende 30 minuten intraveneus toegediend onmiddellijk na afloop van de Pazenir-toediening op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen.

Dosisaanpassing tijdens de behandeling van adenocarcinoom van de pancreas

Tabel 1: Verlaging van het dosisniveau voor patiënten met adenocarcinoom van de pancreas

Dosisniveau	Pazenir-dosis (mg/m ²)	Gemcitabine-dosis (mg/m ²)
Volledige dosis	125	1000
1 ^e verlaging van het dosisniveau	100	800
2 ^e verlaging van het dosisniveau	75	600
Indien verdere dosisverlaging noodzakelijk is	Behandeling stoppen	Behandeling stoppen

Tabel 2: Dosisveranderingen voor neutropenie en/of trombocytopenie bij aanvang van een cyclus of tijdens een cyclus voor patiënten met adenocarcinoom van de pancreas

Cyclus 1 of 2 of 3 of 4 of 5 of 6 of 7 of 8 of 9 of 10 of 11 of 12 of 13 of 14 of 15 of 16 of 17 of 18 of 19 of 20 of 21 of 22 of 23 of 24 of 25 of 26 of 27 of 28 of 29 of 30 of 31 of 32 of 33 of 34 of 35 of 36 of 37 of 38 of 39 of 40 of 41 of 42 of 43 of 44 of 45 of 46 of 47 of 48 of 49 of 50 of 51 of 52 of 53 of 54 of 55 of 56 of 57 of 58 of 59 of 60 of 61 of 62 of 63 of 64 of 65 of 66 of 67 of 68 of 69 of 70 of 71 of 72 of 73 of 74 of 75 of 76 of 77 of 78 of 79 of 80 of 81 of 82 of 83 of 84 of 85 of 86 of 87 of 88 of 89 of 90 of 91 of 92 of 93 of 94 of 95 of 96 of 97 of 98 of 99 of 100 of 101 of 102 of 103 of 104 of 105 of 106 of 107 of 108 of 109 of 110 of 111 of 112 of 113 of 114 of 115 of 116 of 117 of 118 of 119 of 120 of 121 of 122 of 123 of 124 of 125 of 126 of 127 of 128 of 129 of 130 of 131 of 132 of 133 of 134 of 135 of 136 of 137 of 138 of 139 of 140 of 141 of 142 of 143 of 144 of 145 of 146 of 147 of 148 of 149 of 150 of 151 of 152 of 153 of 154 of 155 of 156 of 157 of 158 of 159 of 160 of 161 of 162 of 163 of 164 of 165 of 166 of 167 of 168 of 169 of 170 of 171 of 172 of 173 of 174 of 175 of 176 of 177 of 178 of 179 of 180 of 181 of 182 of 183 of 184 of 185 of 186 of 187 of 188 of 189 of 190 of 191 of 192 of 193 of 194 of 195 of 196 of 197 of 198 of 199 of 200 of 201 of 202 of 203 of 204 of 205 of 206 of 207 of 208 of 209 of 210 of 211 of 212 of 213 of 214 of 215 of 216 of 217 of 218 of 219 of 220 of 221 of 222 of 223 of 224 of 225 of 226 of 227 of 228 of 229 of 230 of 231 of 232 of 233 of 234 of 235 of 236 of 237 of 238 of 239 of 240 of 241 of 242 of 243 of 244 of 245 of 246 of 247 of 248 of 249 of 250 of 251 of 252 of 253 of 254 of 255 of 256 of 257 of 258 of 259 of 260 of 261 of 262 of 263 of 264 of 265 of 266 of 267 of 268 of 269 of 270 of 271 of 272 of 273 of 274 of 275 of 276 of 277 of 278 of 279 of 280 of 281 of 282 of 283 of 284 of 285 of 286 of 287 of 288 of 289 of 290 of 291 of 292 of 293 of 294 of 295 of 296 of 297 of 298 of 299 of 300 of 301 of 302 of 303 of 304 of 305 of 306 of 307 of 308 of 309 of 310 of 311 of 312 of 313 of 314 of 315 of 316 of 317 of 318 of 319 of 320 of 321 of 322 of 323 of 324 of 325 of 326 of 327 of 328 of 329 of 330 of 331 of 332 of 333 of 334 of 335 of 336 of 337 of 338 of 339 of 340 of 341 of 342 of 343 of 344 of 345 of 346 of 347 of 348 of 349 of 350 of 351 of 352 of 353 of 354 of 355 of 356 of 357 of 358 of 359 of 360 of 361 of 362 of 363 of 364 of 365 of 366 of 367 of 368 of 369 of 370 of 371 of 372 of 373 of 374 of 375 of 376 of 377 of 378 of 379 of 380 of 381 of 382 of 383 of 384 of 385 of 386 of 387 of 388 of 389 of 390 of 391 of 392 of 393 of 394 of 395 of 396 of 397 of 398 of 399 of 400 of 401 of 402 of 403 of 404 of 405 of 406 of 407 of 408 of 409 of 410 of 411 of 412 of 413 of 414 of 415 of 416 of 417 of 418 of 419 of 420 of 421 of 422 of 423 of 424 of 425 of 426 of 427 of 428 of 429 of 430 of 431 of 432 of 433 of 434 of 435 of 436 of 437 of 438 of 439 of 440 of 441 of 442 of 443 of 444 of 445 of 446 of 447 of 448 of 449 of 450 of 451 of 452 of 453 of 454 of 455 of 456 of 457 of 458 of 459 of 460 of 461 of 462 of 463 of 464 of 465 of 466 of 467 of 468 of 469 of 470 of 471 of 472 of 473 of 474 of 475 of 476 of 477 of 478 of 479 of 480 of 481 of 482 of 483 of 484 of 485 of 486 of 487 of 488 of 489 of 490 of 491 of 492 of 493 of 494 of 495 of 496 of 497 of 498 of 499 of 500 of 501 of 502 of 503 of 504 of 505 of 506 of 507 of 508 of 509 of 510 of 511 of 512 of 513 of 514 of 515 of 516 of 517 of 518 of 519 of 520 of 521 of 522 of 523 of 524 of 525 of 526 of 527 of 528 of 529 of 530 of 531 of 532 of 533 of 534 of 535 of 536 of 537 of 538 of 539 of 540 of 541 of 542 of 543 of 544 of 545 of 546 of 547 of 548 of 549 of 550 of 551 of 552 of 553 of 554 of 555 of 556 of 557 of 558 of 559 of 560 of 561 of 562 of 563 of 564 of 565 of 566 of 567 of 568 of 569 of 570 of 571 of 572 of 573 of 574 of 575 of 576 of 577 of 578 of 579 of 580 of 581 of 582 of 583 of 584 of 585 of 586 of 587 of 588 of 589 of 590 of 591 of 592 of 593 of 594 of 595 of 596 of 597 of 598 of 599 of 600 of 601 of 602 of 603 of 604 of 605 of 606 of 607 of 608 of 609 of 610 of 611 of 612 of 613 of 614 of 615 of 616 of 617 of 618 of 619 of 620 of 621 of 622 of 623 of 624 of 625 of 626 of 627 of 628 of 629 of 630 of 631 of 632 of 633 of 634 of 635 of 636 of 637 of 638 of 639 of 640 of 641 of 642 of 643 of 644 of 645 of 646 of 647 of 648 of 649 of 650 of 651 of 652 of 653 of 654 of 655 of 656 of 657 of 658 of 659 of 660 of 661 of 662 of 663 of 664 of 665 of 666 of 667 of 668 of 669 of 670 of 671 of 672 of 673 of 674 of 675 of 676 of 677 of 678 of 679 of 680 of 681 of 682 of 683 of 684 of 685 of 686 of 687 of 688 of 689 of 690 of 691 of 692 of 693 of 694 of 695 of 696 of 697 of 698 of 699 of 700 of 701 of 702 of 703 of 704 of 705 of 706 of 707 of 708 of 709 of 710 of 711 of 712 of 713 of 714 of 715 of 716 of 717 of 718 of 719 of 720 of 721 of 722 of 723 of 724 of 725 of 726 of 727 of 728 of 729 of 730 of 731 of 732 of 733 of 734 of 735 of 736 of 737 of 738 of 739 of 740 of 741 of 742 of 743 of 744 of 745 of 746 of 747 of 748 of 749 of 750 of 751 of 752 of 753 of 754 of 755 of 756 of 757 of 758 of 759 of 760 of 761 of 762 of 763 of 764 of 765 of 766 of 767 of 768 of 769 of 770 of 771 of 772 of 773 of 774 of 775 of 776 of 777 of 778 of 779 of 780 of 781 of 782 of 783 of 784 of 785 of 786 of 787 of 788 of 789 of 790 of 791 of 792 of 793 of 794 of 795 of 796 of 797 of 798 of 799 of 800 of 801 of 802 of 803 of 804 of 805 of 806 of 807 of 808 of 809 of 810 of 811 of 812 of 813 of 814 of 815 of 816 of 817 of 818 of 819 of 820 of 821 of 822 of 823 of 824 of 825 of 826 of 827 of 828 of 829 of 830 of 831 of 832 of 833 of 834 of 835 of 836 of 837 of 838 of 839 of 840 of 841 of 842 of 843 of 844 of 845 of 846 of 847 of 848 of 849 of 850 of 851 of 852 of 853 of 854 of 855 of 856 of 857 of 858 of 859 of 860 of 861 of 862 of 863 of 864 of 865 of 866 of 867 of 868 of 869 of 870 of 871 of 872 of 873 of 874 of 875 of 876 of 877 of 878 of 879 of 880 of 881 of 882 of 883 of 884 of 885 of 886 of 887 of 888 of 889 of 890 of 891 of 892 of 893 of 894 of 895 of 896 of 897 of 898 of 899 of 900 of 901 of 902 of 903 of 904 of 905 of 906 of 907 of 908 of 909 of 910 of 911 of 912 of 913 of 914 of 915 of 916 of 917 of 918 of 919 of 920 of 921 of 922 of 923 of 924 of 925 of 926 of 927 of 928 of 929 of 930 of 931 of 932 of 933 of 934 of 935 of 936 of 937 of 938 of 939 of 940 of 941 of 942 of 943 of 944 of 945 of 946 of 947 of 948 of 949 of 950 of 951 of 952 of 953 of 954 of 955 of 956 of 957 of 958 of 959 of 960 of 961 of 962 of 963 of 964 of 965 of 966 of 967 of 968 of 969 of 970 of 971 of 972 of 973 of 974 of 975 of 976 of 977 of 978 of 979 of 980 of 981 of 982 of 983 of 984 of 985 of 986 of 987 of 988 of 989 of 990 of 991 of 992 of 993 of 994 of 995 of 996 of 997 of 998 of 999 of 1000 of 1001 of 1002 of 1003 of 1004 of 1005 of 1006 of 1007 of 1008 of 1009 of 1010 of 1011 of 1012 of 1013 of 1014 of 1015 of 1016 of 1017 of 1018 of 1019 of 1020 of 1021 of 1022 of 1023 of 1024 of 1025 of 1026 of 1027 of 1028 of 1029 of 1030 of 1031 of 1032 of 1033 of 1034 of 1035 of 1036 of 1037 of 1038 of 1039 of 1040 of 1041 of 1042 of 1043 of 1044 of 1045 of 1046 of 1047 of 1048 of 1049 of 1050 of 1051 of 1052 of 1053 of 1054 of 1055 of 1056 of 1057 of 1058 of 1059 of 1060 of 1061 of 1062 of 1063 of 1064 of 1065 of 1066 of 1067 of 1068 of 1069 of 1070 of 1071 of 1072 of 1073 of 1074 of 1075 of 1076 of 1077 of 1078 of 1079 of 1080 of 1081 of 1082 of 1083 of 1084 of 1085 of 1086 of 1087 of 1088 of 1089 of 1090 of 1091 of 1092 of 1093 of 1094 of 1095 of 1096 of 1097 of 1098 of 1099 of 1100 of 1101 of 1102 of 1103 of 1104 of 1105 of 1106 of 1107 of 1108 of 1109 of 1110 of 1111 of 1112 of 1113 of 1114 of 1115 of 1116 of 1117 of 1118 of 1119 of 1120 of 1121 of 1122 of 1123 of 1124 of 1125 of 1126 of 1127 of 1128 of 1129 of 1130 of 1131 of 1132 of 1133 of 1134 of 1135 of 1136 of 1137 of 1138 of 1139 of 1140 of 1141 of 1142 of 1143 of 1144 of 1145 of 1146 of 1147 of 1148 of 1149 of 1150 of 1151 of 1152 of 1153 of 1154 of 1155 of 1156 of 1157 of 1158 of 1159 of 1160 of 1161 of 1162 of 1163 of 1164 of 1165 of 1166 of 1167 of 1168 of 1169 of 1170 of 1171 of 1172 of 1173 of 1174 of 1175 of 1176 of 1177 of 1178 of 1179 of 1180 of 1181 of 1182 of 1183 of 1184 of 1185 of 1186 of 1187 of 1188 of 1189 of 1190 of 1191 of 1192 of 1193 of 1194 of 1195 of 1196 of 1197 of 1198 of 1199 of 1200 of 1201 of 1202 of 1203 of 1204 of 1205 of 1206 of 1207 of 1208 of 1209 of 1210 of 1211 of 1212 of 1213 of 1214 of 1215 of 1216 of 1217 of 1218 of 1219 of 1220 of 1221 of 1222 of 1223 of 1224 of 1225 of 1226 of 1227 of 1228 of 1229 of 1230 of 1231 of 1232 of 1233 of 1234 of 1235 of 1236 of 1237 of 1238 of 1239 of 1240 of 1241 of 1242 of 1243 of 1244 of 1245 of 1246 of 1247 of 1248 of 1249 of 1250 of 1251 of 1252 of 1253 of 1254 of 1255 of 1256 of 1257 of 1258 of 1259 of 1260 of 1261 of 1262 of 1263 of 1264 of 1265 of 1266 of 1267 of 1268 of 1269 of 1270 of 1271 of 1272 of 1273 of 1274 of 1275 of 1276 of 1277 of 1278 of 1279 of 1280 of 1281 of 1282 of 1283 of 1284 of 1285 of 1286 of 1287 of 1288 of 1289 of 1290 of 1291 of 1292 of 1293 of 1294 of 1295 of 1296 of 1297 of 1298 of 1299 of 1300 of 1301 of 1302 of 1303 of 1304 of 1305 of 1306 of 1307 of 1308 of 1309 of 1310 of 1311 of 1312 of 1313 of 1314 of 1315 of 1316 of 1317 of 1318 of 1319 of 1320 of 1321 of 1322 of 1323 of 1324 of 1325 of 1326 of 1327 of 1328 of 1329 of 1330 of 1331 of 1332 of 1333 of 1334 of 1335 of 1336 of 1337 of 1338 of 1339 of 1340 of 1341 of 1342 of 1343 of 1344 of 1345 of 1346 of 1347 of 1348 of 1349 of 1350 of 1351 of 1352 of 1353 of 1354 of 1355 of 1356 of 1357 of 1358 of 1359 of 1360 of 1361 of 1362 of 1363 of 1364 of 1365 of 1366 of 1367 of 1368 of 1369 of 1370 of 1371 of 1372 of 1373 of 1374 of 1375 of 1376 of 1377 of 1378 of 1379 of 1380 of 1381 of 1382 of 1383 of 1384 of 1385 of 1386 of 1387 of 1388 of 1389 of 1390 of 1391 of 1392 of 1393 of 1394 of 1395 of 1396 of 1397 of 1398 of 1399 of 1400 of 1401 of 1402 of 1403 of 1404 of 1405 of 1406 of 1407 of 1408 of 1409 of 1410 of 1411 of 1412 of 1413 of 1414 of 1415 of 1416 of 1417 of 1418 of 1419 of 1420 of 1421 of 1422 of 1423 of 1424 of 1425 of 1426 of 1427 of 1428 of 1429 of 1430 of 1431 of 1432 of 1433 of 1434 of 1435 of 1436 of 1437 of 1438 of 1439 of 1440 of 1441 of 1442 of 1443 of 1444 of 1445 of 1446 of 1447 of 1448 of 1449 of 1450 of 1451 of 1452 of 1453 of 1454 of 1455 of 1456 of 1457 of 1458 of 1459 of 1460 of 1461 of 1462 of 1463 of 1464 of 1465 of 1466 of 1467 of 1468 of 1469 of 1470 of 1471 of 1472 of 1473 of 1474 of 1475 of 1476 of 1477 of 1478 of 1479 of 1480 of 1481 of 1482 of 1483 of 1484 of 1485 of 1486 of 1487 of 1488 of 1489 of 1490 of 1491 of 1492 of 1493 of 1494 of 1495 of 1496 of 1497 of 1498 of 1499 of 1500 of 1501 of 1502 of 1503 of 1504 of 1505 of 1506 of 1507 of 1508 of 1509 of 1510 of 1511 of 1512 of 1513 of 1514 of 1515 of 1516 of 1517 of 1518 of 1519 of 1520 of 1521 of 1522 of 1523 of 1524 of 1525 of 1526 of 1527 of 1528 of 1529 of 1530 of 1531 of 1532 of 1533 of 1534 of 1535 of 1536 of 1537 of 1538 of 1539 of 1540 of 1541 of 1542 of 1543 of 1544 of 1545 of 1546 of 1547 of 1548 of 1549 of 1550 of 1551 of 1552 of 1553 of 1554 of 1555 of 1556 of 1557 of 1558 of 1559 of 1560 of 1561 of 1562 of 1563 of 1564 of 1565 of 1566 of 1567 of 1568 of 1569 of 1570 of 1571 of 1572 of 1573 of 1574 of 1575 of 1576 of 1577 of 1578 of 1579 of 1580 of 1581 of 1582 of 1583 of 1584 of 1585 of 1586 of 1587 of 1588 of 1589 of 1590 of 1591 of 1592 of 1593 of 1594 of 1595 of 1596 of 1597 of 1598 of 1599 of 1600 of 1601 of 1602 of 1603 of 1604 of 1605 of 1606 of 1607 of 1608 of 1609 of 1610 of 1611 of 1612 of 1613 of 1614 of 1615 of 1616 of 1617 of 1618 of 1619 of 1620 of 1621 of 1622 of 1623 of 1624 of 1625 of 1626 of 1627 of 1628 of 1629 of 1630 of 1631 of 1632 of 1633 of 1634 of 1635 of 1636 of 1637 of 1638 of 1639 of 1640 of 1641 of 1642 of 1643 of 1644 of 1645 of 1646 of 1647 of 1648 of 1649 of 1650 of 1651 of 1652 of 1653 of 1654 of 1655 of 1656 of 1657 of 1658 of 1659 of 1660 of 1661 of 1662 of 1663 of 1664 of 1665 of 1666 of 1667 of 1668 of 1669 of 1670 of 1671 of 1672 of 1673 of 1674 of 1675 of 1676 of 1677 of 1678 of 1679 of 1680 of 1681 of 1682 of 1683 of 1684 of 1685 of 1686 of 1687 of 1688 of 1689 of 1690 of 1691 of 1692 of 1693 of 1694 of 1695 of 1696 of 1697 of 1698 of 1699 of 1700 of 1701 of 1702 of 1703 of 1704 of 1705 of 1706 of 1707 of 1708 of 1709 of 1710 of 1711 of 1712 of 1713 of 1714 of 1715 of 1716 of 1717 of 1718 of 1719 of 1720 of 1721 of 1722 of 1723 of 1724 of 1725 of 1726 of 1727 of 1728 of 1729 of 1730 of 1731 of 1732 of 1733 of 1734 of 1735 of 1736 of 1737 of 1738 of 1739 of 1740 of 1741 of 1742 of 1743 of 1744 of 1745 of 1746 of 1747 of 1748 of 1749 of 1750 of 1751 of 1752 of 1753 of 1754 of 1755 of 1756 of 1757 of 1758 of 1759 of 1760 of 1761 of 1762 of 1763 of 1764 of 1765 of 1766 of 1767 of 1768 of 1769 of 1770 of 1771 of 1772 of 1773 of 1774 of 1775 of 1776 of 1777 of 1778 of 1779 of 1780 of 1781 of 1782 of 1783 of 1784 of 1785 of 1786 of 1787 of 1788 of 1789 of 1790 of 1791 of 1792 of 1793 of 1794 of 1795 of 1796 of 1797 of 1798 of 1799 of 1800 of 1801 of 1802 of 1803 of 1804 of 1805 of 1806 of 1807 of 1808 of 1809 of 1810 of 1811 of 1812 of 1813 of 1814 of 1815 of 1816 of 1817 of 1818 of 1819 of 1820 of 1821 of 1822 of 1823 of 1824 of 1825 of 1826 of 1827 of 1828 of 1829 of 1830 of 1831 of 1832 of 1833 of 1834 of 1835 of 1836 of 1837 of 1838 of 1839 of 1840 of 1841 of 1842 of 1843 of 1844 of 1845 of 1846 of 1847 of 1848 of 1849 of 1850 of 1851 of 1852 of 1853 of 1854 of 1855 of 1856 of 1857 of 1858 of 1859 of 1860 of 1861 of 1862 of 1863 of 1864 of 1865 of 1866 of 1867 of 1868 of 1869 of 1870 of 1871 of 1872 of 1873 of 1874 of 1875 of 1876 of 1877 of 1878 of 1879 of 1880 of 1881 of 1882 of 1883 of 1884 of 1885 of 1886 of 1887 of 1888 of 1889 of 1890 of 1891 of 1892 of 1893 of 1894 of 1895 of 1896 of 1897 of 1898 of 1899 of 1900 of 1901 of 1902 of 1903 of 1904 of 1905 of 1906 of 1907 of 1908 of 1909 of 1910 of 1911 of 1912 of 1913 of 1914 of 1915 of 1916 of 1917 of 1918 of 1919 of 1920 of 1921 of 1922 of 1923 of 1924 of 1925 of 1926 of 1927 of 1928 of 1929 of 1930 of 1931 of 1932 of 1933 of 1934 of 1935 of 1936 of 1937 of 1938 of 1939 of 1940 of 1941 of 1942 of 1943 of 1944 of 1945 of 1946 of 1947 of 1948 of 1949 of 1950 of 1951 of 1952 of 1953 of 1954 of 1955 of 1956 of 1957 of 1958 of 1959 of 1960 of 1961 of 1962 of 1963 of 1964 of 1965 of 1966 of 1967 of 1968 of 1969 of 1970 of 1971 of 1972 of 1973 of 1974 of 1975 of 1976 of 1977 of 1978 of 1979 of 1980 of 1981 of 1982 of 1983 of 1984 of 1985 of 1986 of 1987 of 1988 of 1989 of 1990 of 1991 of 1992 of 1993 of 1994 of 1995 of 1996 of 1997 of 1998 of 1999 of 2000 of 2001 of 2002 of 2003 of 2004 of 2005 of 2006 of 2007 of 2008 of 2009 of 2010 of 2011 of 2012 of 2013 of 2014 of 2015 of 2016 of 2017 of 2018 of 2019 of 2020 of 2021 of 2022 of 2023 of 2024 of 2025 of 2026 of 2027 of 2028 of 2029 of 2030 of 2031 of 2032 of 2033 of 2034 of 2035 of 2036 of 2037 of 2038 of 2039 of 2040 of 2041 of 2042 of 2043 of 2044 of 2045 of 2046 of 2047 of 2048 of 2049 of 2050 of 2051 of 2052 of 2053 of 2054 of 2055 of 2056 of 2057 of 2058 of 2059 of 2060 of 2061 of 2062 of 2063 of 2064 of 2065 of 2066 of 2067 of 2068 of 2069 of 2070 of 2071 of 2072 of 2073 of 2074 of 2075 of 2076 of 2077 of 2078 of 2079 of 2080 of 2081 of 2082 of 2083 of 2084 of 2085 of 2086 of 2087 of 2088 of 2089 of 2090 of 2091 of 2092 of 2093 of 2094 of 2095 of 2096 of 2097 of 2098 of 2099 of 2100 of 2101 of 2102 of 2103 of 2104 of 2105 of 2106 of 2107 of 2108 of 2109 of 2110 of 2111 of 2112 of 2113 of 2114 of 2115 of 2116 of 2117 of 2118 of 2119 of 2120 of 2121 of 2122 of 2123 of 2124 of 2125 of 2126 of 2127 of 2128 of 2129 of 2130 of 2131 of 2132 of 2133 of 2134 of 2135 of 2136 of 2137 of 2138 of 2139 of 2140 of 2141 of 2142 of 2143 of 2144 of 2145 of 2146 of 2147 of 2148 of 2149 of 2150 of 2151 of 2152 of 2153 of 2154 of 2155 of 2156 of 2157 of 2158 of 2159 of 2160 of 2161 of 2162 of 2163 of 2164 of 2165 of 2166 of 2167 of 2168 of 2169 of 2170 of 2171 of 2172 of 2173 of 2174 of 2175 of 2176 of 2177 of 2178 of 2179 of 2180 of 2181 of 2182 of 2183 of 2184 of 2185 of 2186 of 2187 of 2188 of 2189 of 2190 of 2191 of 2192 of 2193 of 2194 of 2195 of 2196 of 2197 of 2198 of 2199 of 2200 of 2201 of 2202 of 2203 of 2204 of 2205 of 2206 of 2207 of 2208 of 2209 of 2210 of 2211 of 2212 of 2213 of 2214 of 2215 of 2216 of 2217 of 2218 of 2219 of 2220 of 2221 of 2222 of 2223 of 2224 of 2225 of 2226 of 2227 of 2228 of 2229 of 2230 of 2231 of 2232 of 2233 of 2234 of 2235 of 2236 of 2237 of 2238 of 2239 of 2240 of 2241 of 2242 of 2243 of 2244 of 2245 of 2246 of 224					
---	--	--	--	--	--

Dag 15	≥ 1000	EN	≥ 75.000	Ga terug naar het dosisniveau van dag 1 met daarna WBC-groefactoren OF Verlaag met 1 dosisniveau t.o.v. dag 1
	≥ 500 maar < 1000	OF	≥ 50.000 maar < 75.000	Verlaag met 1 dosisniveau met daarna WBC-groefactoren OF Verlaag met 2 dosisniveaus t.o.v. dag 1
	< 500	OF	< 50.000	Doses niet geven

Afkortingen: ANC = absolute neutrofielentelling (ANC=Absolute Neutrophil Count); WBC = witte bloedcel

Tabel 3: Dosisveranderingen voor andere bijwerkingen bij patiënten met adenocarcinoom van de pancreas

Bijwerking	Pazenir-dosis	Gemcitabine-dosis
Febriële neutropenie: Graad 3 of 4	De doses niet geven totdat de koorts is verdwenen en $ANC \geq 1500$; hervat de behandeling met het eerstvolgende lagere dosisniveau ^a	
Perifere neuropathie: Graad 3 of 4	De dosis niet geven totdat er een verbetering optreedt naar $\leq$ graad 1; hervat de behandeling met het eerstvolgende lagere dosisniveau ^a	Behandel met dezelfde dosis
Huidtoxiciteit: Graad 2 of 3	Verlaag met 1 dosisniveau ^a ; stop de behandeling indien de bijwerking blijft aanhouden	
Gastro-intestinale toxiciteit: Graad 3 mucositis of diarree	De doses niet geven totdat er een verbetering optreedt naar $\leq$ graad 1; hervat de behandeling met het eerstvolgende lagere dosisniveau ^a	

^a Zie Tabel 1 voor verlagingen van het dosisniveau

Niet-kleincellige longkanker

De aanbevolen dosis Pazenir is 100 mg/m² toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen. De aanbevolen dosis carboplatine is area under the curve (AUC) = 6 mg•min/ml alleen op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen, die onmiddellijk na afloop van de toediening van Pazenir begint.

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling van niet-kleincellige longkanker

Pazenir mag pas worden toegediend op dag 1 van een cyclus als het absoluut aantal neutrofielen (ANC) ≥ 1.500 cellen/mm³ en het aantal trombocyten ≥ 100.000 cellen/mm³ is. Voor elke opeenvolgende wekelijkse dosis Pazenir moet bij de patiënt het ANC ≥ 500 cellen/mm³ en het aantal trombocyten > 50.000 cellen/mm³ zijn. Is dit niet het geval dan moet de dosis uitgesteld worden totdat de waarden zijn hersteld. Wanneer de waarden zijn hersteld, kan de dosering de volgende week worden hervat volgens de criteria in Tabel 4. De volgende dosis mag alleen worden verlaagd wanneer aan de criteria in Tabel 4 is voldaan.

Tabel 4: Dosisverlagingen voor hematologische toxiciteiten bij patiënten met niet-kleincellige longkanker

Hematologische toxiciteit	Voorval	Dosis Pazenir (mg/m ²) ¹	Dosis carboplatine (AUC mg•min/ml) ¹
Dalwaarde ANC < 500/mm ³ met neutropene koorts > 38 °C OF Volgende cyclus uitgesteld vanwege persisterende neutropenie ² (dalwaarde ANC < 1.500/mm ³) OF Dalwaarde ANC < 500/mm ³ gedurende > 1 week	Eerste	75	4,5
	Tweede	50	3,0
	Derde	Behandeling stoppen	
Dalwaarde trombocytenaantal < 50.000/mm ³	Eerste	75	4,5
	Tweede	Behandeling stoppen	

¹Op dag 1 van de cyclus van 21 dagen de dosis van Pazenir en carboplatine gelijktijdig verlagen. Op dag 8 of 15 van de cyclus van 21 dagen de dosis Pazenir verlagen; de dosis carboplatine in de volgende cyclus verlagen.

²Maximaal 7 dagen na de geplande dosis op dag 1 van de volgende cyclus.

Bij graad 2 of 3 huidtoxiciteit, graad 3 diarree of graad 3 mucositis moet de behandeling worden onderbroken totdat de toxiciteit verbetert tot ≤ graad 1, waarna de behandeling wordt hervat volgens de richtlijnen in Tabel 5. Bij ≥ graad 3 perifere neuropathie moet de behandeling worden uitgesteld tot een verbetering naar ≤ graad 1. De behandeling kan worden hervat op het eerstvolgende lagere dosisniveau in de daaropvolgende cycli volgens de richtlijnen in Tabel 5. Bij alle andere gevallen van graad 3 of 4 niet-hematologische toxiciteit moet de behandeling worden onderbroken totdat de toxiciteit verbetert tot ≤ graad 2, waarna de behandeling wordt hervat volgens de richtlijnen in Tabel 5.

Tabel 5: Dosisverlagingen voor niet-hematologische toxiciteiten bij patiënten met niet-kleincellige longkanker

Niet-hematologische toxiciteit	Voorval	Dosis Pazenir (mg/m ²) ¹	Dosis carboplatine (AUC mg•min/ml) ¹
Graad 2 of 3 huidtoxiciteit Graad 3 diarree Graad 3 mucositis ≥ Graad 3 perifere neuropathie Alle andere graad 3 of 4 niet-hematologische toxiciteit	Eerste	75	4,5
	Tweede	50	3,0
	Derde	Behandeling stoppen	
Graad 4 huidtoxiciteit, diarree of mucositis	Eerste	Behandeling stoppen	

¹Op dag 1 van de cyclus van 21 dagen de dosis van Pazenir en carboplatine gelijktijdig verlagen. Op dag 8 of 15 van de cyclus van 21 dagen de dosis Pazenir verlagen; de dosis carboplatine in de volgende cyclus verlagen.

Speciale patiëntgroepen

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine > 1 tot ≤ 1,5 x ULN en aspartaataminotransferase [ASAT] ≤ 10 x ULN) hoeft de dosis niet te worden aangepast, ongeacht de indicatie. Deze patiënten dienen met dezelfde doses te worden behandeld als patiënten met een normale leverfunctie.

Voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker en patiënten met niet-kleincellige longkanker die een matige tot ernstige leverfunctiestoornis hebben (totaalbilirubine > 1,5 tot ≤ 5 x ULN en ASAT ≤ 10 x ULN), wordt een dosisverlaging van 20% aanbevolen. De verlaagde dosis kan worden verhoogd tot de dosis voor patiënten met een normale leverfunctie als de patiënt de behandeling gedurende minstens twee cycli goed verdraagt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas die een matige tot ernstige leverfunctiestoornis hebben, zijn er onvoldoende gegevens om een doseringsadvies te kunnen doen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Voor patiënten met een totaalbilirubine $> 5 \times \text{ULN}$ of ASAT $> 10 \times \text{ULN}$ zijn er onvoldoende gegevens om een doseringsadvies te kunnen geven, ongeacht de indicatie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring ≥ 30 tot < 90 ml/min) hoeft de aanvangsdosis van Pazenir niet te worden aangepast. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisveranderingen van Pazenir aan te bevelen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of een terminale nieraandoening (geschatte creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Naast die voor alle patiënten, worden geen verdere doseringsverlagingen aanbevolen voor patiënten van 65 jaar en ouder.

Van de 229 patiënten in het gerandomiseerde onderzoek die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel als monotherapie voor borstkanker hebben gekregen, was 13% ten minste 65 jaar en $< 2\%$ was 75 jaar en ouder. Geen enkele toxiciteit trad duidelijk vaker op bij patiënten van ten minste 65 jaar die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel hebben gekregen. Een latere analyse bij 981 patiënten die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel als monotherapie kregen voor gemetastaseerde borstkanker, van wie 15% ≥ 65 jaar was en 2% ≥ 75 jaar was, vertoonde echter een hogere incidentie van epistaxis, diarree, dehydratie, vermoeidheid en perifeer oedeem bij patiënten van ≥ 65 jaar.

Van de 421 patiënten met adenocarcinoom van de pancreas die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine kregen in het gerandomiseerde onderzoek, was 41% 65 jaar en ouder en 10% 75 jaar en ouder. Bij patiënten van 75 jaar en ouder die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en gemcitabine kregen, was er een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden (zie rubriek 4.4). Patiënten met adenocarcinoom van de pancreas die 75 jaar en ouder zijn, dienen zorgvuldig te worden beoordeeld voordat behandeling wordt overwogen (zie rubriek 4.4).

Van de 514 patiënten met niet-kleincellige longkanker in het gerandomiseerde onderzoek die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met carboplatine kregen, was 31% 65 jaar of ouder en was 3,5% 75 jaar of ouder. Gevallen van myelosuppressie, perifere neuropathie en artralgie kwamen vaker voor bij patiënten van 65 jaar of ouder dan bij patiënten die jonger waren dan 65 jaar. Er is beperkte ervaring met het gebruik van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/carboplatine bij patiënten van 75 jaar of ouder.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellering met behulp van gegevens van 125 patiënten met gevorderde vaste tumoren geeft aan dat patiënten van ≥ 65 jaar gevoeliger kunnen zijn voor de ontwikkeling van neutropenie in de eerste behandelingscyclus.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven. Er is geen relevante toepassing van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel bij pediatrische patiënten voor de indicatie gemetastaseerde borstkanker of adenocarcinoom van de pancreas of niet-kleincellige longkanker.

Wijze van toediening

Pazenir is bestemd voor intraveneus gebruik. Gereconstitueerde Pazenir-dispersie moet intraveneus worden toegediend via een infuusset met een 15 µm-filter. Om toediening van de volledige dosis zeker te stellen, wordt aanbevolen de intraveneuze lijn na toediening door te spoelen met een 0,9%-(9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Patiënten van wie op uitgangsniveau het aantal neutrofielen < 1.500 cellen/mm³ is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pazenir is een albuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel, die aanzienlijk andere farmacologische eigenschappen kan hebben dan andere formuleringen van paclitaxel (zie rubriek 5.1 en 5.2). Het dient niet te worden vervangen door, of gebruikt ter vervanging van, andere formuleringen van paclitaxel.

Overgevoeligheid

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder zeer zeldzame gevallen van anafylactische reacties met fatale afloop. Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestaakt te worden, dient er met behandeling van de symptomen te worden begonnen en mag de patiënt niet opnieuw met paclitaxel worden behandeld.

Hematologie

Beenmergsuppressie (voornamelijk neutropenie) treedt vaak op met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel. Neutropenie is dosisafhankelijk en een dosisbeperkende toxiciteit. Tijdens de behandeling met Pazenir dient het aantal bloedcellen veelvuldig gecontroleerd te worden. Patiënten mogen niet opnieuw worden behandeld met volgende cycli met Pazenir totdat het aantal neutrofielen zich hersteld heeft tot > 1.500 cellen/mm³ en het aantal trombocyten zich hersteld heeft tot > 100.000 cellen/mm³ (zie rubriek 4.2).

Neuropathie

Sensorische neuropathie treedt vaak op met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel, hoewel de ontwikkeling van ernstige symptomen minder vaak voorkomt. Het optreden van graad 1 of 2 sensorische neuropathie vereist over het algemeen geen dosisvermindering. Als er zich graad 3 sensorische neuropathie ontwikkelt bij gebruik van Pazenir als monotherapie, dient de behandeling te worden gestaakt tot herstel tot graad 1 of 2 optreedt, gevolgd door een dosisvermindering voor alle volgende kuren met Pazenir (zie rubriek 4.2). Als er zich graad 3 of hoger perifere neuropathie ontwikkelt bij gecombineerd gebruik van Pazenir en gemcitabine, mag Pazenir niet worden gegeven; zet de behandeling met gemcitabine voort met dezelfde dosis. Hervat de behandeling met Pazenir met een lagere dosis wanneer de perifere neuropathie is verbeterd tot graad 0 of 1 (zie rubriek 4.2). Als er zich graad 3 of hoger perifere neuropathie ontwikkelt bij gecombineerd gebruik van Pazenir en carboplatine, moet de behandeling worden gestaakt totdat een verbetering tot graad 0 of 1 optreedt, gevolgd door een dosisvermindering voor alle volgende kuren met Pazenir en carboplatine (zie rubriek 4.2).

Sepsis

Sepsis is gemeld bij 5% van de patiënten met of zonder neutropenie die humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine kregen. Complicaties als gevolg van de onderliggende pancreaskanker, met name galwegobstructie of de aanwezigheid van een galwegstent, werden als significant bijdragende factoren beschouwd. Als een

patiënt koorts ontwikkelt (ongeacht de neutrofielentelling) dient behandeling met breedspectrumantibiotica te worden ingesteld. Bij febrile neutropenie dienen Pazenir en gemcitabine niet te worden toegediend totdat de koorts is verdwenen en $ANC \geq 1500$ cellen/mm³. De behandeling dient vervolgens te worden hervat met een lager dosisniveau (zie rubriek 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis trad op bij 1% van de patiënten wanneer een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel als monotherapie werd gebruikt en bij 4% van de patiënten wanneer humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine werd gebruikt. Alle patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van pneumonitis. Na uitsluiting van infectieuze etiologie en na diagnose van pneumonitis moet de behandeling met Pazenir en gemcitabine definitief worden stopgezet en dient er onmiddellijk gestart te worden met een geschikte behandeling en ondersteunende maatregelen (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Daar de toxiciteit van paclitaxel bij een leverfunctiestoornis hoger kan worden, dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van Pazenir aan patiënten met een leverfunctiestoornis. Patiënten met een leverfunctiestoornis lopen een verhoogd risico op toxiciteit, in het bijzonder als gevolg van myelosuppressie. Dergelijke patiënten dienen nauwgezet te worden gevolgd met betrekking tot de ontwikkeling van verregaande myelosuppressie.

Pazenir wordt niet aanbevolen bij patiënten met een totaalbilirubine $> 5 \times$ ULN of ASAT $> 10 \times$ ULN. Bovendien wordt Pazenir niet aanbevolen bij patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas die een matige of ernstige leverfunctiestoornis hebben (totaalbilirubine $> 1,5 \times$ ULN en ASAT $\leq 10 \times$ ULN) (zie rubriek 5.2).

Cardiotoxiciteit

Zeldzame meldingen van congestief hartfalen en linkerventrikeldisfunctie zijn waargenomen bij personen die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel krijgen. De meeste van deze personen waren eerder blootgesteld aan cardiotoxische geneesmiddelen, zoals antracyclines, of hadden een onderliggende cardiale voorgeschiedenis. Patiënten die Pazenir krijgen, moeten daarom door artsen nauwgezet gevolgd worden met betrekking tot het optreden van hartproblemen.

Metastasen in het centrale zenuwstelsel

De werkzaamheid en veiligheid van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel bij patiënten met metastasen in het centrale zenuwstelsel zijn niet vastgesteld. Metastasen in het centrale zenuwstelsel worden over het algemeen niet goed onder controle gehouden door systemische chemotherapie.

Gastro-intestinale symptomen

Indien patiënten misselijkheid, braken en diarree ondervinden na de toediening van Pazenir, kunnen ze worden behandeld met gebruikelijke anti-emetica en obstipatiemiddelen.

Oogaandoeningen

Cystoïd macula-oedeem (CMO) werd gemeld bij patiënten behandeld met humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel. Patiënten met een verminderd gezichtsvermogen moeten onmiddellijk een volledig oftalmologisch onderzoek ondergaan. Indien CMO wordt gediagnosticeerd, dient de behandeling met Pazenir gestopt te worden en moet een geschikte behandeling worden opgestart (zie rubriek 4.8).

Patiënten van 75 jaar en ouder

Voor patiënten van 75 jaar en ouder is geen voordeel aangetoond van de combinatiebehandeling met humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en gemcitabine ten opzichte van gemcitabine-monotherapie. Bij zeer oude patiënten (≥ 75 jaar) die humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en gemcitabine kregen, was er een

hogere incidentie van ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden, inclusief hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, verlies van eetlust en dehydratie. Bij patiënten met adenocarcinoom van de pancreas van 75 jaar en ouder dient zorgvuldig te worden nagegaan of zij Pazenir in combinatie met gemcitabine verdragen. Hierbij dient speciaal gelet te worden op performance status, comorbiditeit en verhoogd risico op infecties (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Overige

Hoewel beperkte gegevens beschikbaar zijn, is geen duidelijk voordeel aangetoond wat betreft een verlenging van de totale overleving bij patiënten met adenocarcinoom van de pancreas met normale CA 19-9-waarden vóór aanvang van de behandeling met humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en gemcitabine (zie rubriek 5.1).

Erlotinib mag niet gelijktijdig met de combinatie Pazenir en gemcitabine worden toegediend (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van paclitaxel wordt, gedeeltelijk, gekatalyseerd door cytochroom-P450-iso-enzymen CYP2C8 en CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Bij gebrek aan onderzoek naar farmacokinetische geneesmiddelinteracties dient er daarom voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het gelijktijdig toedienen van paclitaxel met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij of CYP2C8 of CYP3A4 remmen (bijv. ketoconazol en andere antischimmelmiddelen van het type imidazol, erytromycine, fluoxetine, gemfibrozil, clopidogrel, cimetidine, ritonavir, saquinavir, indinavir en nelfinavir), omdat de toxiciteit van paclitaxel mogelijk verhoogd is ten gevolge van een hogere blootstelling aan paclitaxel. Het gelijktijdig toedienen van paclitaxel met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij of CYP2C8 of CYP3A4 induceren (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, nevirapine) wordt niet aanbevolen, omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn vanwege een lagere blootstelling aan paclitaxel.

Paclitaxel en gemcitabine hebben geen gemeenschappelijke metabole route. De klaring van paclitaxel wordt voornamelijk bepaald door CYP2C8- en CYP3A4-gemedieerd metabolisme gevolgd door excretie via de gal, terwijl gemcitabine door cytidinedeaminase geïnactiveerd wordt gevolgd door excretie via de urine. De farmacokinetische interacties tussen Pazenir en gemcitabine zijn niet onderzocht bij de mens.

Er is een farmacokinetisch onderzoek met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en carboplatine uitgevoerd bij patiënten met niet-kleincellige longkanker. Er waren geen klinisch relevante farmacokinetische interacties tussen een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en carboplatine.

Pazenir is geïndiceerd als monotherapie bij borstkanker, in combinatie met gemcitabine voor adenocarcinoom van de pancreas, of in combinatie met carboplatine voor niet-kleincellige longkanker (zie rubriek 4.1). Pazenir dient niet gebruikt te worden in combinatie met andere antikankergeneesmiddelen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden na de laatste dosis Pazenir. Mannelijke patiënten

met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, wordt geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens de behandeling met Pazenir en gedurende ten minste drie maanden na de laatste dosis Pazenir.

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van paclitaxel tijdens de zwangerschap bij de mens. De verdenking bestaat dat paclitaxel ernstige geboortefwijkingen veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschapstest ondergaan voordat behandeling met Pazenir wordt gestart. Pazenir mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen effectieve anticonceptie toepassen, tenzij de klinische toestand van de moeder een behandeling met paclitaxel noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Paclitaxel en/of zijn metabolieten werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of paclitaxel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege mogelijke ernstige bijwerkingen bij baby's die borstvoeding krijgen, is Pazenir gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling.

Vruchtbaarheid

Een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel hebben onvruchtbaarheid veroorzaakt bij mannelijke ratten (zie rubriek 5.3). Op basis van bevindingen bij dieren kunnen de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid afnemen. Mannelijke patiënten dienen advies in te winnen over het conserveren van sperma vóór de behandeling vanwege de mogelijkheid van onomkeerbare onvruchtbaarheid ten gevolge van een behandeling met Pazenir.

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

Paclitaxel heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Paclitaxel kan bijwerkingen zoals vermoeidheid (zeer vaak) en duizeligheid (vaak) veroorzaken die het vermogen om een voertuig te besturen en machines te gebruiken, kunnen beïnvloeden. Patiënten moet aangeraden worden geen voertuig te besturen en machines te gebruiken wanneer zij moe of duizelig zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende, klinisch significante bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel waren neutropenie, perifere neuropathie, artralgie/myalgie en maagdarmselselaandoeningen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 6 staan de bijwerkingen vermeld die in verband zijn gebracht met humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel als monotherapie bij welke dosis en welke indicatie dan ook tijdens klinische onderzoeken (n = 789). Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine voor pancreatisch adenocarcinoom uit het fase 3 klinische onderzoek (n = 421), humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met carboplatine voor niet-kleincellige longkanker uit het fase III klinische onderzoek (n = 514) en uit post-marketing-gebruik.

De frequenties zijn 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 6: Bijwerkingen gemeld met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel

	Monotherapie (n = 789)	Combinatietherapie met gemcitabine (n = 421)	Combinatietherapie met carboplatine (n = 514)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
<i>Vaak:</i>	Infectie, urineweginfectie, folliculitis, bovensteluchtweginfectie, candidiasis, sinusitis	Sepsis, pneumonie, orale candidiasis	Pneumonie, bronchitis, bovensteluchtweginfectie, urineweginfectie
<i>Soms:</i>	Sepsis ¹ , neutropenische sepsis ¹ , pneumonie, orale candidiasis, nasofaryngitis, cellulitis, herpes simplex, virusinfectie, herpes zoster, schimmelinfectie, kathetergerelateerde infectie, infectie op de injectieplaats		Sepsis, orale candidiasis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
<i>Soms:</i>	Tumornecrose, metastatische pijn		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
<i>Zeer vaak:</i>	Beenmergsuppressie, neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, lymfopenie	Neutropenie, trombocytopenie, anemie	Neutropenie ³ , trombocytopenie ³ , anemie ³ , leukopenie ³
<i>Vaak:</i>	Febriële neutropenie	Pancytopenie	Febriële neutropenie, lymfopenie
<i>Soms:</i>		Trombotische trombocytopenische purpura	Pancytopenie
<i>Zelden:</i>	Pancytopenie		
Immuunsysteemaandoeningen			
<i>Soms:</i>	Overgevoeligheid		Overgevoeligheid voor het geneesmiddel, overgevoeligheid
<i>Zelden:</i>	Ernstige overgevoeligheid ¹		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
<i>Zeer vaak:</i>	Anorexia	Dehydratatie, verminderde eetlust, hypokaliëmie	Verminderde eetlust
<i>Vaak:</i>	Dehydratatie, verminderde eetlust, hypokaliëmie		Dehydratatie
<i>Soms:</i>	Hypofosfatemie, vochtophoping, hypoalbuminemie, polydipsie, hyperglykemie, hypercalciëmie, hypoglykemie, hyponatriëmie		
<i>Niet bekend:</i>	Tumorlysesyndroom ¹		
Psychische stoornissen			
<i>Zeer vaak:</i>		Depressie, slapeloosheid	
<i>Common:</i>	Depressie, slapeloosheid, angst	Angst	Slapeloosheid
<i>Soms:</i>	Rusteloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen			

<i>Zeer vaak:</i>	Perifere neuropathie, neuropathie, hypo-esthesie, paresthesie	Perifere neuropathie, duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie	Perifere neuropathie
<i>Vaak:</i>	Perifere sensorische neuropathie, duizeligheid, perifere motorneuropathie, ataxie, hoofdpijn, sensorische stoornis, slaperigheid, dysgeusie		Duizeligheid, hoofdpijn dysgeusie
<i>Soms:</i>	Polyneuropathie, areflexie, syncope, posturale duizeligheid, dyskinesie, hyporeflexie, neuralgie, neuropathische pijn, tremor, gevoelsverlies	Verlamming VII ^e hersenzenuw	
<i>Niet bekend:</i>	Hersenzenuwverlammingen meerdere ¹		
Oogaandoeningen			
<i>Vaak:</i>	Wazig zicht, toegenomen traanproductie, droge ogen, keratoconjunctivitis sicca, madarose	Toegenomen traanproductie	Wazig zicht
<i>Soms:</i>	Verminderde gezichtsscherpte, abnormaal zicht, oogirritatie, oogpijn, conjunctivitis, gezichtsstoornis, jeukende ogen, keratitis	Cystoïde maculair oedeem	
<i>Zelden:</i>	Cystoïde maculair oedeem ¹		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
<i>Vaak:</i>	Vertigo		
<i>Soms:</i>	Tinnitus, oorpijn		
Hartaandoeningen			
<i>Vaak:</i>	Aritmie, tachycardie, supraventriculaire tachycardie	Congestief hartfalen, tachycardie	
<i>Zelden:</i>	Hartstilstand, congestief hartfalen, linkerventrikeldysfunctie, atrioventriculair blok ¹ , bradycardie		
Bloedvataandoeningen			
<i>Vaak:</i>	Hypertensie, lymfoedeem, blozen, opvliegers	Hypotensie, hypertensie	Hypotensie, hypertensie
<i>Soms:</i>	Hypotensie, orthostatische hypotensie, perifere koudheid	Blozen	Blozen
<i>Zelden:</i>	Trombose		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
<i>Zeer vaak:</i>		Dyspnoe, epistaxis, hoesten	Dyspnoe
<i>Vaak:</i>	Interstiële pneumonitis ² , dyspnoe, epistaxis, faryngolaryngeale pijn, hoesten, rinitis, postnasale drip	Pneumonitis, verstopte neus	Hemoptyse, epistaxis, hoesten
<i>Soms:</i>	Pulmonaire embolie, pulmonaire trombo-embolie, pleurale effusie, inspanningsdyspneu, verstopte neus, verminderd ademhalingsgeluid, productieve hoest, allergische rinitis, heesheid, verstopte neus, droge neus, piepende ademhaling	Droge keel, droge neus	Pneumonitis
<i>Niet bekend:</i>	Stembandparese ¹		
Maagdarmstelselaandoeningen			

<i>Zeer vaak:</i>	Diarree, braken, misselijkheid verstopping, stomatitis	Diarree, braken, misselijkheid, verstopping, buikpijn, pijn in de bovenbuik	Diarree, braken, misselijkheid, verstopping
<i>Vaak:</i>	Gastro-oesofageale refluxziekte, dyspepsie, buikpijn, opgeblazen buik, pijn in de bovenbuik, orale hypo-esthesie	Darmobstructie, colitis, stomatitis, droge mond	Stomatitis, dyspepsie, dysfagie, buikpijn
<i>Soms:</i>	Rectale bloeding, dysfagie, winderigheid, glossodynie, droge mond, tandvleespijn, dunne ontlasting, oesofagitis, pijn in de onderbuik, mondzweren, orale pijn		
Lever- en galaandoeningen			
<i>Vaak:</i>		Cholangitis	Hyperbilirubinemie
<i>Soms:</i>	Hepatomegalie		
Huid- en onderhuidaandoeningen			
<i>Zeer vaak:</i>	Alopecia, uitslag	Alopecia, uitslag	Alopecia, uitslag
<i>Vaak:</i>	Pruritus, droge huid, nagelaandoening, erytheem, nagelpigmentatie/-verkleuring, hyperpigmentatie van de huid, onycholyse, nagelveranderingen	Pruritus, droge huid, nagelaandoening	Pruritus, nagelaandoening
<i>Soms:</i>	Lichtgevoeligheidsreactie, urticaria, huidpijn, gegeneraliseerde pruritus, jeukende uitslag, huidaandoening, pigmentatie-aandoening, hyperhidrose, onychomadese, erythematuze uitslag, gegeneraliseerde uitslag, dermatitis, nachtelijk zweten, maculo-papulaire uitslag, vitiligo, hypotrichose, gevoeligheid van het nagelbed, nagelongemak, maculaire uitslag, papulaire uitslag, huidlaesie, opgezwollen gezicht		Huidafschilfering, contactdermatitis, urticaria
<i>Zeer zelden:</i>	Stevens-Johnson-syndroom ¹ , toxische epidermale necrolyse ¹		
<i>Niet bekend:</i>	Palmoplantair erythrodysesthesie syndroom ^{1,4} , scleroderma ¹		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
<i>Zeer vaak:</i>	Artralgie, myalgie	Artralgie, myalgie, pijn in de ledematen	Artralgie, myalgie
<i>Vaak:</i>	Rugpijn, pijn in de ledematen, botpijn, spierkrampen, ledemaatpijn	Spierzwakte, botpijn	Rugpijn, pijn in de ledematen, musculoskeletale pijn
<i>Soms:</i>	Borstkaspijn, spierzwakte, nekpijn, liespijn, spierspasmen, musculoskeletale pijn, pijn in de zij, ongemak in de ledematen, spierzwakte		
Nier- en urinewegaandoeningen			
<i>Vaak:</i>		Acute nierinsufficiëntie	
<i>Soms:</i>	Hematurie, dysurie, pollakiurie, nocturie, polyurie, urine- incontinentie	Hemolytisch uremisch syndroom	

Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			
<i>Soms:</i>	Borstpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
<i>Zeer vaak:</i>	Vermoeidheid, asthenie, pyrexie	Vermoeidheid, asthenie, pyrexie, perifeer oedeem, rillingen	Vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem
<i>Vaak:</i>	Malaise, lethargie, zwakte, perifeer oedeem, slijmvliesontsteking, pijn, rillingen, oedeem, afgenomen prestatiestatus, pijn in borstkas, griepachtige ziekte, hyperpyrexie	Reactie op de infusieplaats	Pyrexie, pijn in de borstkas
<i>Soms:</i>	Ongemak op de borst, afwijkende loopgang, zwelling, reactie op de infusieplaats		Slijmvliesontsteking, extravasatie op de infusieplaats, ontsteking van de infusieplaats, uitslag op de infusieplaats
<i>Zelden:</i>	Extravasatie		
Onderzoeken			
<i>Zeer vaak:</i>		Gewichtsafname, toegenomen alanine-aminotransferase	
<i>Vaak:</i>	Gewichtsafname, toegenomen alanine-aminotransferase, toegenomen aspartaat-aminotransferase, afgenomen hematocriet, afgenomen aantal rode bloedcellen, hogere lichaamstemperatuur, toegenomen gamma-glutamyltransferase, toegenomen alkalinefosfatase in het bloed	Toegenomen aspartaat - aminotransferase, toegenomen bilirubine in het bloed, toegenomen creatinine in het bloed	Gewichtsafname, toegenomen alanine-aminotransferase, toegenomen aspartaat aminotransferase, toegenomen alkaline fosfatase in het bloed
<i>Soms:</i>	Hogere bloeddruk, gewichtstoename, toegenomen lactaatdehydrogenase in het bloed, toegenomen creatinine in het bloed, toegenomen bloedglucose, toegenomen fosfor in het bloed, afgenomen kalium in het bloed, toegenomen bilirubine		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
<i>Soms:</i>	Contusie		
<i>Zelden:</i>	Radiatie-recallfenomeen, bestralingspneumonitis		

¹ Zoals gerapporteerd in de postmarketingsurveillance van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel.

² De frequentie van pneumonitis is berekend op basis van gepoolde gegevens bij 1.310 patiënten die in klinisch onderzoek een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel als monotherapie kregen voor borstkanker en voor andere indicaties.

³ Op basis van laboratoriumbeoordelingen: maximale mate van myelosuppressie (behandelde populatie).

⁴ Bij sommige patiënten eerder blootgesteld aan capecitabine.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Dit deel bevat de vaakst voorkomende en klinisch relevante bijwerkingen bij humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel.

Bijwerkingen werden beoordeeld bij 229 patiënten met gemetastaseerde borstkanker die behandeld werden met 260 mg/m² een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel

om de drie weken in het belangrijkste klinisch fase 3-onderzoek (humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel als monotherapie).

Bijwerkingen werden beoordeeld bij 421 patiënten met gemetastaseerde pancreaskanker die humaan serumalbuminegebonden paclitaxel in combinatie met gemcitabine kregen (125 mg/m² humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine met een dosis van 1000 mg/m² gegeven op Dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen) en 402 patiënten die gemcitabine monotherapie kregen als systemische eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas (humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine).

Bijwerkingen werden beoordeeld bij 514 patiënten met niet-kleincellige longkanker behandeld met humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met carboplatine (100 mg/m² humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel gegeven op Dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen in combinatie met carboplatine gegeven op Dag 1 van iedere cyclus) in het fase 3 gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek (humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel /carboplatine). De door patiënten gemelde taxaantoxiciteit werd beoordeeld op basis van de 4 subschalen van de *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT)-Taxaan vragenlijst. Op basis van een analyse van herhaalde metingen waren 3 van de 4 subschalen (perifere neuropathie, pijn in handen/voeten, en gehoor) ten gunste van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en carboplatine ($p \leq 0,002$). Voor de andere subschaal (oedeem) was er geen verschil tussen de behandelingsgroepen.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine

Sepsis is gemeld bij 5% van de patiënten met of zonder neutropenie die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine kregen tijdens een onderzoek naar adenocarcinoom van de pancreas. Van de 22 meldingen van sepsis bij patiënten behandeld met humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine was de uitkomst bij 5 fataal. Complicaties als gevolg van de onderliggende pancreaskanker, met name galwegobstructie of de aanwezigheid van een galwegstent, werden als significant bijdragende factoren beschouwd. Als een patiënt koorts ontwikkelt (ongeacht de neutrofielentelling) dient behandeling met breedspectrumantibiotica te worden ingesteld. Bij febriele neutropenie dienen Pazenir en gemcitabine niet te worden toegediend totdat de koorts is verdwenen en $ANC \geq 1500$ cellen/mm³; de behandeling dient vervolgens te worden hervat met een lager dosisniveau (zie rubriek 4.2).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel monotherapie-gemetastaseerde borstkanker

Bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker was neutropenie de meest opvallende, belangrijke hematologische toxiciteit (gemeld bij 79% van de patiënten), en was snel omkeerbaar en dosisafhankelijk; leukopenie werd gemeld bij 71% van de patiënten. Graad 4 neutropenie (< 500 cellen/mm³) trad op bij 9% van de met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel behandelde patiënten. Febriele neutropenie trad op bij vier patiënten die met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel behandeld zijn. Anemie (Hb < 10 g/dl) werd waargenomen bij 46% van de patiënten die met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel behandeld werden en was in drie gevallen ernstig (Hb < 8 g/dl). Lymfopenie werd waargenomen bij 45% van de patiënten.

Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine

Tabel 7 geeft de frequentie en ernst van hematologische afwijkingen gedetecteerd via laboratoriumonderzoek weer voor patiënten die behandeld werden met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine of met gemcitabine alleen.

Tabel 7: Hematologische afwijkingen gedetecteerd via laboratoriumonderzoek in een onderzoek naar adenocarcinoom van de pancreas

	Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel (125 mg/m ²)/gemcitabine		Gemcitabine	
	Graad 1-4 (%)	Graad 3-4 (%)	Graad 1-4 (%)	Graad 3-4 (%)
Anemie ^{a,b}	97	13	96	12
Neutropenie ^{a,b}	73	38	58	27
Trombocytopenie ^{b,c}	74	13	70	9

^a 405 patiënten beoordeeld in de groep behandeld met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine

^b 388 patiënten beoordeeld in de groep behandeld met gemcitabine

^c 404 patiënten beoordeeld in de groep behandeld met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine

Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/carboplatine

Anemie en trombocytopenie werden vaker gemeld in de groep met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en carboplatine dan in de groep met Taxol en carboplatine (respectievelijk 54% versus 28% en 45% versus 27%).

Zenuwstelselaandoeningen

Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel monotherapie-gemetastaseerde borstkanker

In het algemeen waren de frequentie en ernst van neurotoxiciteit dosisafhankelijk bij patiënten die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel kregen. Perifere neuropathie (voor het grootste deel graad 1 of 2 sensorische neuropathie) werd waargenomen bij 68% van de patiënten die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel kregen, waarbij 10% van graad 3 was en er geen gevallen van graad 4 waren.

Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine

Voor patiënten behandeld met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van graad 3 perifere neuropathie 140 dagen. De mediane tijd tot verbetering met minstens 1 graad bedroeg 21 dagen en de mediane tijd tot verbetering van graad 3 perifere neuropathie tot graad 0 of 1 bedroeg 29 dagen. Van de patiënten bij wie de behandeling werd onderbroken wegens perifere neuropathie kon 44% (31/70 patiënten) de behandeling met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel hervatten met een lagere dosis. Geen van de patiënten die met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine behandeld werden, ontwikkelde graad 4 perifere neuropathie.

Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/carboplatine

Voor patiënten met niet-kleincellige longkanker die met paclitaxel en carboplatine behandeld werden, bedroeg de mediane tijd tot het eerste optreden van graad 3 behandelingsgerelateerde perifere neuropathie 121 dagen en bedroeg de mediane tijd tot verbetering van graad 3 behandelingsgerelateerde perifere neuropathie tot graad 1 38 dagen. Geen van de patiënten die met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en carboplatine werden behandeld, ontwikkelde graad 4 perifere neuropathie.

Oogaandoeningen

Er zijn zeldzame meldingen geweest tijdens postmarketingsurveillance van verminderde gezichtsscherpte als gevolg van cystoïd maculaoedeem tijdens behandeling met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinumaandoeningen

Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine

Pneumonitis is gemeld bij 4% van de patiënten wanneer een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine werd gebruikt. Van de 17 gevallen van pneumonitis gemeld bij patiënten die behandeld werden met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine, hadden 2 gevallen een fatale afloop. Patiënten dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van pneumonitis. Na uitsluiting van infectieuze etiologie en diagnose van pneumonitis moet de behandeling met Pazenir en gemcitabine permanent worden stopgezet en dient onmiddellijk gestart te worden met een geschikte behandeling en ondersteunende maatregelen (zie rubriek 4.2).

Maagdarmstelselaandoeningen

*Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel
monotherapie-gemetastaseerde borstkanker*

Misselijkheid trad op bij 29% van de patiënten en diarree bij 25% van de patiënten.

Huid- en onderhuidaandoeningen

*Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel
monotherapie-gemetastaseerde borstkanker*

Alopecia werd waargenomen bij > 80% van de met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel behandelde patiënten. De meeste gevallen van alopecia traden minder dan één maand na aanvang van de behandeling met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel op. Bij de meeste patiënten die alopecia ontwikkelen, is ernstige haaruitval van $\geq 50\%$ te verwachten.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

*Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel
monotherapie-gemetastaseerde borstkanker*

Artralgie trad op bij 32% van de patiënten die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel kregen en was in 6% van de gevallen ernstig. Myalgie trad op bij 24% van de patiënten die een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel kregen en was in 7% van de gevallen ernstig. De symptomen waren gewoonlijk van voorbijgaande aard, traden gewoonlijk drie dagen na de toediening van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel op en waren binnen een week verdwenen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

*Humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel
monotherapie-gemetastaseerde borstkanker*

Astenie/vermoeidheid werd gemeld bij 40% van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het onderzoek bestond uit 106 patiënten, van wie 104 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar (zie rubriek 5.1). Elke patiënt ondervond minstens 1 bijwerking. De meest frequent gemelde bijwerkingen waren neutropenie, anemie, leukopenie en pyrexie. Ernstige bijwerkingen gemeld bij meer dan 2 patiënten waren pyrexie, rugpijn, perifeer oedeem en braken. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd bij het beperkte aantal pediatrische patiënten behandeld met humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel en het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat van de volwassen populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen tegengif bekend voor overdosering met paclitaxel. In het geval van een overdosering dient

de patiënt nauwgezet te worden bewaakt. De behandeling dient gericht te worden op de belangrijkste verwachte toxiciteiten: beenmergsuppressie, mucositis en perifere neuropathie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, plantenalkaloïden en andere natuurlijke producten, taxanen, ATC-code: L01CD01

Werkingsmechanisme

Paclitaxel is een antimicrotubulaire stof die de aanmaak van microtubuli vanuit tubulinedimeren bevordert en de microtubuli stabiliseert door depolymerisatie te verhinderen. Deze stabiliteit resulteert in de remming van de normale dynamische reorganisatie van het microtubulinetwerk dat essentieel is voor de vitale interfase en celfuncties tijdens de mitose. Bovendien induceert paclitaxel de vorming van abnormale reeksen of 'bundels' van microtubuli tijdens de gehele celcyclus en de vorming van meerdere asters van microtubuli tijdens de mitose.

Pazenir bevat een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel ter grootte van ongeveer 130 nm, waar paclitaxel aanwezig is in een niet-kristallijne, amorphe toestand. Bij intraveneuze toediening dissociëren de nanopartikels snel in oplosbare, albumine-gebonden paclitaxelcomplexen ter grootte van ongeveer 10 nm. Van albumine is bekend dat het endotheliale caveolaire transcytose van plasmabestanddelen medieert en *in-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat de aanwezigheid van albumine het transport van paclitaxel over endotheelcellen verbetert. Er is verondersteld dat dit verbeterde transendotheliale caveolaire transport wordt gemedieerd door de gp-60-albuminereceptor en dat er verhoogde accumulatie van paclitaxel in het tumorgebied optreedt vanwege het albumine-bindende eiwit *Secreted Protein Acidic Rich in Cysteine* (SPARC).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Borstkanker

Gegevens van 106 patiënten verzameld in twee *open-label* onderzoeken met een enkele groep en van 454 patiënten die behandeld werden in een gerandomiseerd vergelijkend fase 3-onderzoek zijn beschikbaar om het gebruik van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel bij gemetastaseerde borstkanker te ondersteunen. Deze informatie wordt hieronder gegeven.

Open-label onderzoeken met een enkele groep

In één onderzoek werden een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel toegediend als een 30 minuten durende infusie bij een dosis van 175 mg/m² aan 43 patiënten met gemetastaseerde borstkanker. In het tweede onderzoek werd een dosis van 300 mg/m² gebruikt als een 30 minuten durende infusie bij 63 patiënten met gemetastaseerde borstkanker. De patiënten werden behandeld zonder steroïde premedicatie of geplande G-CSF-ondersteuning. De cycli werden met tussenpozen van 3 weken toegediend. De responspercentages bij alle patiënten waren respectievelijk 39,5% (95%-BI: 24,9% - 54,2%) en 47,6% (95%-BI: 35,3% - 60,0%). De mediane tijd tot ziekteprogressie was 5,3 maanden (175 mg/m²; 95%-BI: 4,6-6,2 maanden) en 6,1 maanden (300 mg/m²; 95%-BI: 4,2-9,8 maanden).

Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek

Dit multicenter onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die om de 3 weken werden behandeld met uitsluitend paclitaxel, hetzij als 175 mg/m² paclitaxel op oplossingsbasis toegediend als een 3 uur durende infusie met premedicatie om overgevoeligheid te voorkomen (N = 225) of als een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel 260 mg/m² toegediend als een 30 minuten durende infusie zonder premedicatie (N = 229). Vierenzestig procent van de patiënten had een verminderde *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-prestatiestatus (ECOG 1 of 2) bij opname in het onderzoek; 79% had viscerale metastasen; en 76% had > 3 metastaseplaatsen. Veertien procent van de patiënten had niet eerder chemotherapie

gekregen; 27% had alleen chemotherapie als adjuvante behandeling gekregen, 40% alleen bij metastasen en 19% zowel als adjuvante behandeling als bij metastasen. Negenenvijftig procent kreeg het onderzoeksgeneesmiddel als tweede- of meer dan tweedelijnsbehandeling. Zevenenzeventig procent van de patiënten was eerder blootgesteld aan antracyclines.

De resultaten voor het totale responspercentage en de tijd tot ziekteprogressie, de progressievrije overleving en de overleving van patiënten die > eerstelijnsbehandeling kregen worden hieronder weergegeven.

Tabel 8: Resultaten voor het totale responspercentage, mediane tijd tot ziekteprogressie en progressievrije overleving zoals beoordeeld door de onderzoeker

Werkzaamheidsvariabele	Een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel (260 mg/m ²)	Paclitaxel op oplossingsbasis (175 mg/m ²)	p-waarde
<i>Responspercentage [95%-BI] (%)</i>			
> eerstelijnsbehandeling	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Mediane tijd tot ziekteprogressie [95%-BI] (weken)</i>			
> eerstelijnsbehandeling	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Mediane progressievrije overleving [95%-BI] (weken)</i>			
> eerstelijnsbehandeling	20,6 [15,6; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 18,3] (n = 135)	0,010 ^b
<i>*Overleving [95%-BI] (weken)</i>			
> eerstelijnsbehandeling	56,4 [45,1; 76,9] (n = 131)	46,7 [39,0; 55,3] (n = 136)	0,020 ^b

*Deze gegevens zijn gebaseerd op klinisch onderzoeksrapport: CA012-0 Addendum gedateerd Eindversie (23 maart 2005)

^a Chi-kwadraattoets

^b Log-ranktest

De veiligheid van 229 patiënten die behandeld zijn met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in het gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoek is geëvalueerd. De neurotoxiciteit ten aanzien van paclitaxel werd geëvalueerd middels een verbetering met één graad voor patiënten die op enig moment tijdens de behandeling graad 3 perifere neuropathie vertoonden. Het natuurlijke verloop van een perifere neuropathie tot herstel ervan tot het uitgangsniveau wegens cumulatieve toxiciteit van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel na > 6 kuren is niet geëvalueerd en blijft onbekend.

Adenocarcinoom van de pancreas

Er is een multicentrisch, multinational, gerandomiseerd, open-label onderzoek verricht met 861 patiënten om een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine te vergelijken met gemcitabine-monotherapie als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas. De humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel werd toegediend aan de patiënten (n = 431) als een intraveneuze infusie gedurende 30-40 minuten met een dosis van 125 mg/m² gevolgd door gemcitabine als een intraveneuze infusie gedurende 30-40 minuten met een dosis van 1000 mg/m² gegeven op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen. In de vergelijkingsgroep werd gemcitabine als monotherapie toegediend aan de patiënten (n = 430) in overeenstemming met de aanbevolen dosis en het aanbevolen doseringsschema. De behandeling werd toegediend tot ziekteprogressie of ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit optrad. Van de 431 patiënten met adenocarcinoom van de pancreas die naar de humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met gemcitabine gerandomiseerd waren, was de meerderheid (93%) blank, 4% zwart en 2% Aziatisch. Zestien procent had een *Karnofsky Performance Status* (KPS) van 100; 42% had een KPS van 90, 35% had een KPS van 80, 7% had een KPS van 70; en < 1% van de patiënten had een KPS van minder dan 70. Patiënten met een hoog cardiovasculair risico, een voorgeschiedenis van perifere arteriële ziekte en/of bindweefselziekte en/of interstitiële longziekte werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

Patiënten kregen een mediane behandelingsduur van 3,9 maanden in de behandelingsgroep met de

humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine en 2,8 maanden in de gemcitabine-behandelingsgroep. Tweeëndertig procent van de patiënten in de behandelingsgroep met de humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine ten opzichte van 15% van de patiënten in de gemcitabine-behandelingsgroep kregen 6 of meer maanden behandeling. Voor de behandelde populatie was de mediane relatieve dosisintensiteit voor gemcitabine 75% in de behandelingsgroep met de humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine en 85% in de gemcitabine-behandelingsgroep. De mediane relatieve dosisintensiteit voor de humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel was 81%. In de behandelingsgroep met de humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine werd een hogere mediane cumulatieve dosis gemcitabine toegediend (11.400 mg/m²) in vergelijking met de gemcitabine-behandelingsgroep (9.000 mg/m²).

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was totale overleving (OS). De belangrijkste secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS) en totaal responspercentage (ORR), beide werden beoordeeld aan de hand van onafhankelijke, centrale, geblindeerde, radiologische beoordeling, waarbij gebruik werd gemaakt van de RECIST-richtlijnen (Versie 1.0).

Tabel 9: Resultaten betreffende de werkzaamheid afkomstig van gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met adenocarcinoom van de pancreas (*intent-to-treat* populatie)

	Humaan serumalbumineg ebonden nanopartikelfor mulering van paclitaxel (125 mg/m²)/gem citabine (n = 431)	Gemcitabine (n = 430)
Totale overleving		
Aantal sterfgevallen (%)	333 (77)	35 9 (8 3)
Mediane totale overleving, in maanden (95%-BI)	8,5 (7,89; 9,53)	6,7 (6,01; 7,23)
HR _{A+G/G} (95%-BI) ^a	0,72 (0,617; 0,835)	
P-waarde ^b	< 0,0001	
Overlevingspercen tage % (95%-BI) na		
1 jaar	35% (29,7; 39,5)	22% (18,1; 26,7)
2 jaar	9% (6,2; 13,1)	4% (2,3; 7,2)
75 ^e Percentiel totale overleving (maanden)	14,8	1 1 , 4
Progressievrije overleving		
Overlijden of progressie, n (%)	277 (64)	26 5 (6 2)
Mediane progressievrije overleving in maanden (95%-BI)	5,5 (4,47; 5,95)	3,7 (3,61; 4,04)

HR _{A+G/G} (95%-BI) ^a	0,69 (0,581; 0,821)	
P-waarde ^b	< 0,0001	
Totaal responspercentage		
Bevestigde volledige of partiële totaal respons, n (%)	99 (23)	31 (7)
95%-BI	19,1; 27,2	5,0; 10,1
p _{A+G} /p _G (95%-BI)	3,19 (2,178; 4,662)	
P-waarde (chi-kwadraattoets)	< 0,0001	

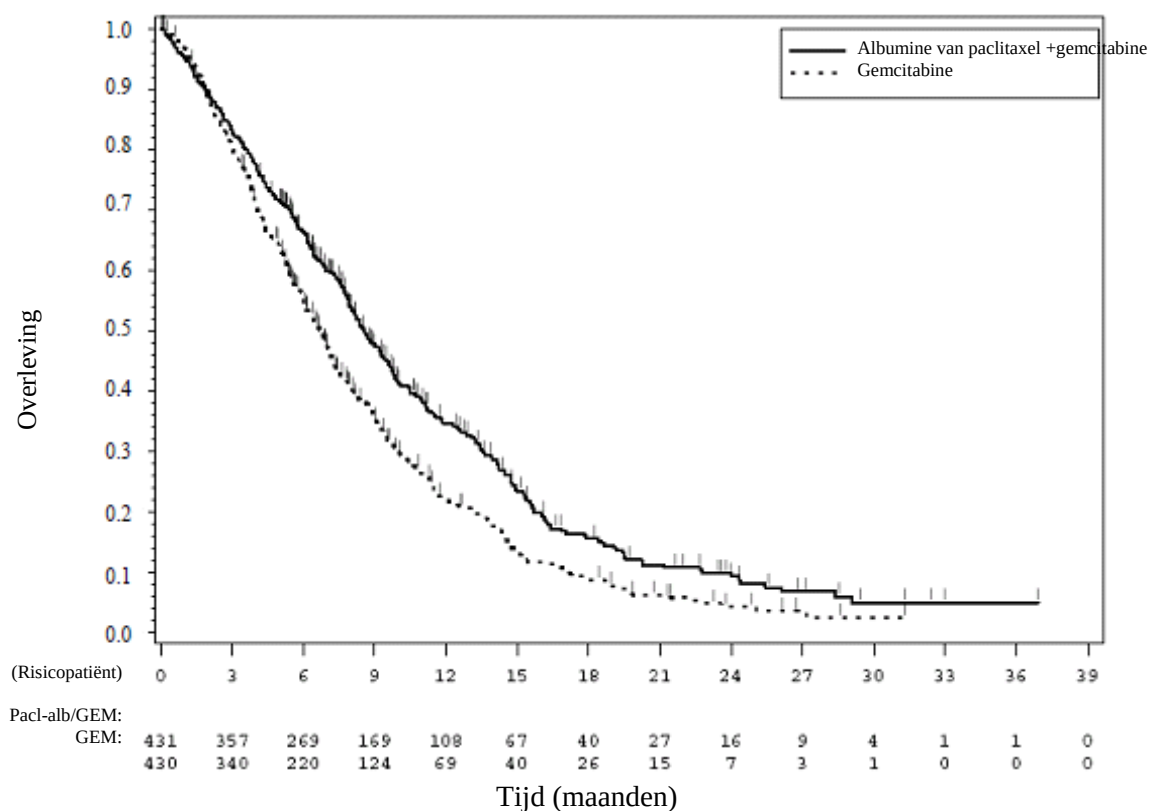
BI = betrouwbaarheidsinterval, HR_{A+G/G} = *hazard ratio* voor humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel+gemcitabine/gemcitabine, p_{A+G}/p_G = responspercentage ratio voor humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel+gemcitabine/gemcitabine

^a gestratificeerd Cox *proportional hazard model*

^b gestratificeerde log-rank test, gestratificeerd per geografische regio (Noord-Amerika *versus* andere), KPS (70 tot 80 *versus* 90 tot 100), en aanwezigheid van levermetastase (ja *versus* nee).

Er was een statistisch significante verbetering van de totale overleving voor patiënten die behandeld werden met de humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine *versus* gemcitabine alleen, met een toename van de mediane totale overleving van 1,8 maanden, een algemene verlaging van het risico op overlijden van 28%, een verbetering van de overleving na 1 jaar van 59% en een verbetering van de overleving na 2 jaar van 125%.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van totale overleving (*intent-to-treat* populatie)



De effecten van de behandeling op de totale overleving waren groter in de behandelingsgroep met de humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine bij de meeste vooraf gespecificeerde subgroepen (inclusief geslacht, KPS, geografische regio, primaire locatie van

pancreaskanker, stadium bij diagnose, aanwezigheid van levermetastasen, aanwezigheid van peritoneale carcinomatose, eerdere Whipple-operatie, aanwezigheid van galwegstent in de uitgangssituatie, aanwezigheid van pulmonale metastasen en het aantal locaties van metastasen). Voor patiënten ≥ 75 jaar in de behandelingsgroep met de humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine en in de gemcitabine-behandelingsgroep bedroeg de Hazard Ratio (HR) voor overleving 1,08 (95%-BI 0,653; 1,797). Voor patiënten met normale CA 19-9-waarden in de uitgangssituatie bedroeg de HR voor overleving 1,07 (95%-BI 0,692; 1,661).

Er was een statistisch significante verbetering in progressievrije overleving voor patiënten behandeld met de humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/gemcitabine versus gemcitabine alleen, met een toename van de mediane progressievrije overleving van 1,8 maanden.

Niet-kleincellige longkanker

Een multicenter, gerandomiseerd, *open-label* onderzoek werd uitgevoerd bij 1.052 chemotherapienaïeve patiënten met niet-kleincellige longkanker stadium 3b/4. Het onderzoek vergeleek een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in combinatie met carboplatine *versus* paclitaxel op oplossingsbasis in combinatie met carboplatine als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker. Meer dan 99% van de patiënten had een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1. Patiënten met pre-existente neuropathie van $\geq$ graad 2 of ernstige medische risicofactoren met betrekking tot een van de belangrijke orgaansystemen werden uitgesloten. Een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel werden toegediend bij de patiënten ($n = 521$) als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten met een dosis van 100 mg/m^2 op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen zonder steroïde premedicatie en zonder profylaxe met ‘granulocyte colony stimulating’ factor. Onmiddellijk na afloop van de toediening van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel werd carboplatine met een dosis van $\text{AUC} = 6 \text{ mg}\cdot\text{min/ml}$ intraveneus toegediend, alleen op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. Paclitaxel op oplossingsbasis werd toegediend aan de patiënten ($n = 531$) met een dosis van 200 mg/m^2 als een intraveneuze infusie gedurende 3 uur met de standaard premedicatie, onmiddellijk gevolgd door de intraveneuze toediening van carboplatine op $\text{AUC} = 6 \text{ mg}\cdot\text{min/ml}$. Elk geneesmiddel werd toegediend op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. In beide onderzoeksgroepen werd de behandeling toegediend tot ziekteprogressie of tot het ontstaan van onaanvaardbare toxiciteit. In beide onderzoeksgroepen kregen de patiënten een mediaan van 6 behandelingscycli.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het totale responspercentage gedefinieerd als het percentage patiënten dat een objectief bevestigde volledige respons of partiële respons bereikte op basis van een onafhankelijke, centrale, geblindeerde radiologische beoordeling met behulp van RECIST (Versie 1.0). De patiënten in de groep met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/carboplatine hadden een significant hoger totaal responspercentage vergeleken met de patiënten in de controlegroep: 33% *versus* 25%, $p = 0,005$ (Tabel 10). Er was een significant verschil in het totale responspercentage van de groep met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/carboplatine vergeleken met de controlegroep bij patiënten met niet-kleincellige longkanker van plaveiselhistologie ($n = 450$, 41% *versus* 24%; $p < 0,001$), maar dit verschil vertaalde zich niet in een verschil in progressievrije overleving of totale overleving. Er was geen verschil in totale responspercentage tussen de behandelingsgroepen bij patiënten met niet-plaveiselcelhistologie ($n = 602$, 26% *versus* 25%; $p = 0,808$).

Tabel 10: Totaal responspercentage in het gerandomiseerde onderzoek naar niet-kleincellige longkanker (*intent-to-treat-populatie*)

Parameter voor werkzaamheid	Een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel (100 mg/m ² /week) + carboplatine (n = 521)	Paclitaxel op oplossingsbasis (200 mg/m ² om de 3 weken) + carboplatine (n = 531)
Totale responspercentage (onafhankelijke beoordeling)		
Bevestigde volledige of partiële totale respons, n (%)	170 (33%)	132 (25%)
95%-BI (%)	28,6; 36,7	21,2; 28,5
p _A /p _T (95,1%-BI)	1,313 (1,082; 1,593)	
P-waarde ^a	0,005	

BI = betrouwbaarheidsinterval, een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel op oplossingsbasis/carboplatine, p_A/p_T = responspercentage ratio van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/carboplatine *versus* paclitaxel op oplossingsbasis/carboplatine.

^a P-waarde op basis van een chi-kwadraattoets.

Er was geen statistisch significant verschil in progressievrije overleving (op basis van geblindeerde radiologische beoordeling) en totale overleving tussen de twee behandelingsgroepen. Er werd een non-inferioriteitsanalyse voor progressievrije overleving en totale overleving uitgevoerd, met een vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge van 15%. Het criterium voor non-inferioriteit werd zowel voor progressievrije overleving als voor totale overleving bereikt, waarbij de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor de betreffende *hazard ratio*'s minder dan 1,176 bedroeg (Tabel 11).

Tabel 11: Non-inferioriteitsanalyses van progressievrije overleving en totale overleving in gerandomiseerd onderzoek naar niet-kleincellige longkanker (*intent-to-treat-populatie*)

Gerandomiseerd onderzoek naar het klinische longkanker (intent to treat populatie)		
Parameter voor werkzaamheid	Een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel (100 mg/m ² /week) + carboplatine (n = 521)	Paclitaxel op oplossingsbasis (200 mg/m ² om de 3 weken) + carboplatine (n = 531)
Progressievrije overleving ^a (onafhankelijke beoordeling)		
Overlijden of progressie, n (%)	429 (82%)	442 (83%)
Mediane progressievrije overleving (95%-BI) (maanden)	6,8 (5,7; 7,7)	6,5 (5,7; 6,9)
HR _{A/T} (95%-BI)	0,949 (0,830; 1,086)	
Totale overleving		
Aantal sterftegevallen, n (%)	360 (69%)	384 (72%)
Mediane totale overleving (95%-BI) (maanden)	12,1 (10,8; 12,9)	11,2 (10,3; 12,6)
HR _{A/T} (95,1%-BI)	0.922 (0,797; 1,066)	

BI = betrouwbaarheidsinterval, HR_{A/T} = *hazard ratio* van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/carboplatine *versus* paclitaxel op oplossingsbasis/carboplatine, p_A/p_T = responspercentage ratio van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel/carboplatine *versus* paclitaxel op oplossingsbasis/carboplatine.

^a Volgens de methodologische overwegingen van het EMA betreffende het eindpunt voor progressievrije overleving werden ontbrekende observaties of het starten van een volgende nieuwe behandeling niet gebruikt voor censuur.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

Onderzoek ABI-007-PST-001, een open-label, dosisbepalend, fase 1/2-onderzoek in meerdere centra voor het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige werkzaamheid van wekelijks een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel bij pediatrische patiënten met terugkerende of refractaire solide tumoren, omvatte in totaal 106 patiënten van ≥ 6 maanden tot ≤ 24 jaar oud.

Het fase 1-deel van het onderzoek omvatte in totaal 64 patiënten van 6 maanden tot jonger dan 18 jaar oud en stelde vast dat de maximale verdragen dosis (maximum tolerated dose, MTD) 240 mg/m^2 was, toegediend als intraveneus infuus gedurende 30 minuten, op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen.

In het fase 2-deel werden in totaal 42 patiënten ingeschreven met behulp van een Simon tweestaps minimax ontwerp, in de leeftijd van 6 maanden tot 24 jaar oud met terugkerend of refractair Ewing-saroom, neuroblastoom en rhabdomyosaroom, voor het beoordelen van de antitumoractiviteit, zoals beoordeeld door het totaal responspercentage (overall response rate, ORR). Van de 42 patiënten was 1 patiënt < 2 jaar oud, 27 waren ≥ 2 tot < 12 jaar oud, 12 waren ≥ 12 tot < 18 jaar oud en 2 volwassen patiënten waren ≥ 18 tot 24 jaar oud.

Patiënten werden gedurende een mediaan van 2 cycli behandeld met de MTD. Van de 41 patiënten die geschikt waren voor beoordeling van de werkzaamheid in stadium 1, had 1 patiënt in de rhabdomyosaroomgroep ($n = 14$) een bevestigde gedeeltelijke respons (partial response, PR) wat resulteerde in een ORR van 7,1% (95%-BI: 0,2; 33,9). Geen bevestigde volledige respons (complete response, CR) of PR werd waargenomen in de Ewing-saroomgroep ($n = 13$) of de neuroblastoomgroep ($n = 14$). Geen van de onderzoeksgroepen ging door naar stadium 2 omdat niet werd voldaan aan de door het protocol gedefinieerde vereiste dat ≥ 2 patiënten een bevestigde respons moesten hebben.

De mediane totale overlevingsresultaten, waaronder de follow-upperiode van 1 jaar, waren 32,1 week (95%-BI: 21,4, 72,9), 32,0 weken (95%-BI: 12, niet vastgesteld) en 19,6 weken (95%-BI: 4, 25,7) voor respectievelijk Ewing-saroom, neuroblastoom en rhabdomyosaroom.

Het totale veiligheidsprofiel van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel bij pediatrische patiënten kwam overeen met het bekende veiligheidsprofiel van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel bij volwassenen (zie rubriek 4.8). Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel als monotherapie geen zinvolle klinische activiteit of overlevingsvoordeel heeft dat verdere ontwikkeling bij pediatrische patiënten rechtvaardigt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van totale paclitaxel na 30 en 180 minuten durende infusies van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel op een dosisniveau van 80 tot 375 mg/m^2 is vastgesteld in klinische onderzoeken. De blootstelling (AUC) aan paclitaxel nam lineair toe van 2.653 tot 16.736 ng.u/ml na dosering van 80 tot 300 mg/m^2 .

In een onderzoek bij patiënten met gevorderde vaste tumoren zijn de farmacokinetische eigenschappen van paclitaxel na intraveneuze toediening van 260 mg/m^2 een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel gedurende 30 minuten vergeleken met de farmacokinetische eigenschappen na 175 mg/m^2 paclitaxel op oplossingsbasis via injectie toegediend gedurende 3 uur. Op basis van een niet-compartimentele analyse van de farmacokinetiek was de plasmaklaring van paclitaxel met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel groter (43%) dan na een injectie van paclitaxel op oplossingsbasis en het verdelingsvolume ervan was ook hoger (53%). Er waren geen verschillen in de terminale halfwaardetijden.

In een onderzoek met herhaalde dosis met 12 patiënten die 260 mg/m^2 een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel intraveneus kregen toegediend, was het onderlinge verschil tussen patiënten in AUC 19% (bereik = 3,21% - 37,70%). Bij meerdere

behandelingskuren waren er geen aanwijzingen voor accumulatie van paclitaxel.

Distributie

Na toediening van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel aan patiënten met vaste tumoren wordt paclitaxel gelijkmatig verdeeld naar de bloedcellen en het plasma en bindt het zich sterk aan plasma-eiwitten (94%).

De eiwitbinding van paclitaxel na een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel werd geëvalueerd door middel van ultrafiltratie in een vergelijkend intrapatiëntonderzoek. De fractie van vrije paclitaxel was met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel (6,2%) aanzienlijk hoger dan met paclitaxel op oplossingsbasis (2,3%). Dit resulteerde bij een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel in aanzienlijk hogere blootstelling aan ongebonden paclitaxel in vergelijking met paclitaxel op oplossingsbasis, hoewel de totale blootstelling vergelijkbaar is. Dit is mogelijk het gevolg van het feit dat paclitaxel niet wordt vastgehouden in Cremophor EL-micellen zoals bij paclitaxel op oplossingsbasis. Gebaseerd op de gepubliceerde literatuur tonen *in-vitro*-onderzoeken van humane serum-eiwitbinding (met gebruik van paclitaxel in een concentratie variërend van 0,1 tot 50 µg/ml) aan dat de aanwezigheid van cimetidine, ranitidine, dexamethason of difenhydramine geen invloed had op de eiwitbinding van paclitaxel.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is het totale verdelingsvolume ongeveer 1.741 liter. Dit grote verdelingsvolume duidt op een uitgebreide extravasculaire verdeling en/of weefselbinding van paclitaxel.

Biotransformatie en eliminatie

Gebaseerd op de gepubliceerde literatuur blijkt uit *in-vitro*-onderzoeken met humane levermicrosomen en weefselplakken dat paclitaxel voornamelijk wordt gemetaboliseerd in 6 α -hydroxypaclitaxel en twee kleinere metabolieten, 3'-*p*-hydroxypaclitaxel en 6 α -3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. De vorming van deze gehydroxyleerde metabolieten wordt gekatalyseerd door respectievelijk CYP2C8, CYP3A4 en beide CYP2C8- en CYP3A4-iso-enzymen.

Bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker bedroeg de gemiddelde waarde voor cumulatieve urine-uitscheiding van onveranderde werkzame stof 4% van de totale toegediende dosis na een infusie van 30 minuten met 260 mg/m² een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel. Hierbij werd minder dan 1% van de totale toegediende dosis uitgescheiden als de metabolieten 6 α -hydroxypaclitaxel en 3'-*p*-hydroxypaclitaxel, wat op een uitgebreide niet-renale klaring duidt. Paclitaxel wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door het levermetabolisme en uitscheiding via de gal.

In het klinische dosisbereik van 80 tot 300 mg/m² ligt de gemiddelde plasmaklaring van paclitaxel tussen 13 en 30 l/u/m², terwijl de gemiddelde terminale halfwaardetijd tussen 13 en 27 uur ligt.

Leverfunctiestoornis

Het effect van een leverfunctiestoornis op de populatiefarmacokinetiek van een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel werd onderzocht bij patiënten met gevorderde, vaste tumoren. In deze analyse werden patiënten opgenomen met een normale leverfunctie (n = 130) en een vooraf bestaande lichte (n = 8), matige (n = 7) of ernstige (n = 5) leverfunctiestoornis (volgens de criteria van de *Organ Dysfunction Working Group* van het *National Cancer Institute*). De resultaten tonen aan dat een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine > 1 tot $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) geen klinisch belangrijk effect heeft op de farmacokinetiek van paclitaxel. Patiënten met een matige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine > 1,5 tot $\leq 3 \times \text{ULN}$) of een ernstige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine > 3 tot $\leq 5 \times \text{ULN}$) vertonen een daling van 22% tot 26% in de maximale eliminatiesnelheid van paclitaxel en een stijging van ongeveer 20% in de gemiddelde AUC van paclitaxel ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie. Een leverfunctiestoornis heeft geen effect op de gemiddelde C_{max} van paclitaxel. Bovendien vertoont de eliminatie van paclitaxel een omgekeerde correlatie met het totaalbilirubine en een positieve correlatie met het serumalbumine.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellering duidt erop dat er geen correlatie bestaat tussen de

leverfunctie (op basis van het albumine of totaalbilirubine op uitgangsniveau) en neutropenie na een aanpassing vanwege de blootstelling aan een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een totaalbilirubine $> 5 \times \text{ULN}$ of voor patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

In de farmacokinetische populatieanalyse werden patiënten opgenomen met een normale nierfunctie ($n = 65$), en een vooraf bestaande lichte ($n = 61$), matige ($n = 23$) of ernstige ($n = 1$) nierfunctiestoornis (volgens het ontwerp van de criteria van FDA-richtlijnen van 2010). Een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≥ 30 tot < 90 ml/min) heeft geen klinisch belangrijk effect op de maximale eliminatiesnelheid en de systemische blootstelling (AUC en $C_{\max}$) van paclitaxel. Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor patiënten met een terminale nieraandoening.

Ouderen

In de farmacokinetische populatieanalyse voor een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel werden patiënten opgenomen in de leeftijd van 24 tot 85 jaar en werd aangetoond dat leeftijd geen significante invloed heeft op de maximale eliminatiesnelheid en de systemische blootstelling (AUC en $C_{\max}$) van paclitaxel.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellering met behulp van gegevens van 125 patiënten met gevorderde vaste tumoren duidt erop dat patiënten van ≥ 65 jaar gevoeliger kunnen zijn voor de ontwikkeling van neutropenie in de eerste behandelingscyclus, hoewel leeftijd geen invloed heeft op de plasmablootstelling van paclitaxel.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van paclitaxel na 30 minuten intraveneuze toediening van dosisniveaus van 120 mg/m^2 tot 270 mg/m^2 werd vastgesteld bij 64 patiënten (2 tot ≤ 18 jaar oud) in fase 1 van een fase 1/2-onderzoek bij terugkerende of refractaire solide tumoren. Na verhoging van de dosis van 120 naar 270 mg/m^2 varieerden de gemiddelde $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ en $C_{\max}$ van paclitaxel respectievelijk van 8867 tot $14361 \text{ ng}\cdot\text{u/ml}$ en van 3488 tot 8078 ng/ml .

Dosisgenormaliseerde piekwaarden voor geneesmiddelblootstelling waren vergelijkbaar binnen het onderzochte dosisbereik; echter, dosisgenormaliseerde totale geneesmiddelblootstellingswaarden waren alleen vergelijkbaar binnen 120 mg/m^2 tot 240 mg/m^2 , met lagere dosisgenormaliseerde AUC_{∞} op het 270 mg/m^2 dosisniveau. Bij de MTD van 240 mg/m^2 was de gemiddelde CL $19,1 \text{ l/u}$ en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was $13,5$ uur.

Bij kinderen en adolescenten is de blootstelling aan paclitaxel bij hogere dosering verhoogd, en de wekelijkse geneesmiddelblootstelling was hoger dan bij volwassen patiënten.

Andere intrinsieke factoren

Farmacokinetische populatieanalyses voor een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel duiden erop dat geslacht, ras (Aziatisch t.o.v. blank) en het type vaste tumor geen klinisch belangrijk effect hebben op de systemische blootstelling (AUC en $C_{\max}$) van paclitaxel. Bij patiënten die 50 kg wogen, was de AUC van paclitaxel ongeveer 25% lager dan bij patiënten die 75 kg wogen. De klinische relevantie van deze bevinding is onzeker.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De carcinogeniciteit van paclitaxel is niet onderzocht. Op basis van het farmacodynamische werkingsmechanisme is paclitaxel echter volgens de gepubliceerde literatuur in klinische doses potentieel carcinogeen en genotoxisch. In *in vitro* (chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten) en

in vivo (micronucleustest bij muizen) testen blijkt paclitaxel clastogeen te zijn. Paclitaxel is *in vivo* (micronucleustest bij muizen) genotoxisch gebleken, maar wekte geen mutageniteit op in de Ames-test of de hypoxanthine-guanine fosforibosyltransferase genmutatieanalyse op ovariumcellen van Chinese hamsters (CHO/HGPRT).

Paclitaxel in doses onder de humane therapeutische dosis, toegediend vóór en tijdens de paring van mannelijke en vrouwelijke ratten, is in verband gebracht met lage vruchtbaarheid en foetustoxiciteit bij ratten. Dieronderzoek met een humaan serumalbuminegebonden nanopartikelformulering van paclitaxel heeft niet-omkeerbare, toxische effecten op de mannelijke voortplantingsorganen aangetoond bij klinisch relevante blootstellingniveaus.

Paclitaxel en/of zijn metabolieten werden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Na intraveneuze toediening van radioactief gelabelde paclitaxel aan ratten op dag 9 en 10 post partum was de concentratie radioactiviteit in de melk hoger dan in het plasma en nam de melkconcentratie gelijktijdig met de plasmaconcentratie af.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Albumine (humaan)
Natriumcaprylaat
N-acetyl-DL-tryptofaan
Natriumchloride
Zoutzuur
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

3 jaar

Stabiliteit van de gereconstitueerde dispersie in de injectieflacon

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C-8 °C wanneer de injectieflacon zich in de oorspronkelijke doos bevindt, en beschermd tegen fel licht. In de cleanroom kan alternatieve bescherming tegen licht worden gebruikt. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk in een infuuszak worden gevuld, tenzij de manier van openen/reconstitueren/verdunnen het risico van microbiologische verontreiniging uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Stabiliteit van de gereconstitueerde dispersie in de infuuszak

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C-8 °C, beschermd tegen licht, gevolgd door 4 uur bij 15 °C-25 °C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de manier van openen/reconstitueren/verdunnen het risico van microbiologische verontreiniging uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -condities bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. In de vriezer of in de koelkast bewaren heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van het product.

Gereconstitueerde dispersie

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 50 ml (type 1-glas) met een stop (butylrubber), met een oververzegeling (aluminium), met 100 mg paclitaxel geformuleerd als albuminegebonden nanopartikels.

Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzorgsmaatregelen bij de bereiding en toediening

Paclitaxel is een cytotoxisch antikankergeneesmiddel; net als bij andere mogelijk toxische stoffen moet met Pazenir voorzichtig worden omgegaan. Het gebruik van handschoenen, een beschermbril en beschermende kleding wordt aanbevolen. Indien de dispersie in aanraking komt met de huid, dient de huid onmiddellijk en grondig met water en zeep te worden gewassen. Indien de dispersie in aanraking komt met slijmvliezen, dienen de slijmvliezen met overvloedig water te worden gespoeld. Pazenir mag alleen worden klaargemaakt en toegediend door personeel dat op de juiste wijze is opgeleid in de hantering van cytotoxische middelen. Zwanger personeel mag Pazenir niet hanteren.

Met het oog op de mogelijkheid van extravasatie, is het raadzaam de infusieplaats zorgvuldig te monitoren voor mogelijke infiltratie tijdens het toedienen van het geneesmiddel. Door de infusie van Pazenir, zoals aangegeven, te beperken tot 30 minuten wordt de kans op infusiegerelateerde reacties verminderd.

Reconstitutie en toediening van het product

Pazenir wordt als steriel gelyofiliseerd poeder voor reconstitutie vóór gebruik geleverd. Na reconstitutie bevat elke ml dispersie 5 mg paclitaxel geformuleerd als albuminegebonden nanopartikels.

Injecteer met behulp van een steriele spuit langzaam gedurende minimaal 1 minuut 20 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie in een injectieflacon van Pazenir.

De oplossing dient te worden gericht op de binnenwand van de injectieflacon. De oplossing mag niet rechtstreeks op het poeder worden gespoten, aangezien dit tot schuimvorming leidt.

Na deze toevoeging, dient de injectieflacon minimaal 5 minuten met rust gelaten te worden om ervoor te zorgen dat de vaste stof goed bevochtigd wordt. De injectieflacon dient vervolgens gedurende ten minste 2 minuten voorzichtig en langzaam gezwenkt en/of omgekeerd te worden tot volledige redisversie van alle aanwezige poeder optreedt. Schuimvorming moet worden vermeden. Indien schuimvorming of klonteren optreedt, dient u de dispersie ten minste 15 minuten te laten staan totdat het schuim verdwijnt.

De gereconstitueerde dispersie dient melkachtig en homogeen te zijn zonder zichtbare neerslag. Er kan enige bezinking van de gereconstitueerde dispersie optreden. Indien neerslag of bezinking zichtbaar is, dient de injectieflacon weer zachtjes te worden omgekeerd om vóór gebruik voor volledige redisversie te zorgen.

De dispersie in de injectieflacon dient te worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes. De

gereconstitueerde dispersie mag niet worden toegediend als er deeltjes worden waargenomen in de injectieflacon.

Het exacte totale doseringsvolume van 5 mg/ml dispersie vereist voor de patiënt dient te worden berekend en de gepaste hoeveelheid gereconstitueerde Pazenir dient te worden geïnjecteerd in een lege, steriele PVC- of niet-PVC-houdende infuuszak.

Het gebruik van medische hulpmiddelen die siliconenolie als lubricans bevatten (d.w.z. spuiten en infuuszakken) voor de reconstitutie en de toediening van Pazenir kan resulteren in de vorming van eiwitachtige draden. Pazenir dient via een infuusset met een 15 µm-filter te worden toegediend om toediening van deze draden te vermijden. Het gebruik van een 15 µm-filter zorgt voor verwijdering van de draden zonder dat de fysische en chemische eigenschappen van het gereconstitueerde product worden gewijzigd.

Het gebruik van een filter met een poriegrootte die kleiner is dan 15 µm kan tot verstopping van het filter leiden.

Het gebruik van gespecialiseerde bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP)-vrije oplosmiddelcontainers of toedieningssets is niet nodig voor de bereiding of toediening van infusies met Pazenir.

Om toediening van de volledige dosis zeker te stellen, wordt aanbevolen de intraveneuze lijn na toediening door te spoelen met een 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

EU/1/18/1317/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 mei 2019
Datum van laatste verlenging: 5 januari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Strasse 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Nederland B.V. (bijkomende entiteit)
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pazenir 5 mg/ml poeder voor dispersie voor infusie

paclitaxel

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 100 mg paclitaxel geformuleerd als albuminegebonden nanopartikels.

Na reconstitutie bevat elke ml dispersie 5 mg paclitaxel geformuleerd als albuminegebonden nanopartikels.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: albumine (humaan), natriumcaprylaat, N-acetyl-DL-tryptofaan, natriumchloride, zoutzuur en natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor dispersie voor infusie.

1 injectieflacon

100 mg/20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet vervangen door of gebruiken ter vervanging van andere paclitaxelformuleringen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De container tot gebruik in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie de bijsluiter.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

EU/1/18/1317/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pazenir 5 mg/ml poeder voor dispersie voor infusie
paclitaxel

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 100 mg paclitaxel geformuleerd als albuminegebonden nanopartikels.
Na reconstitutie bevat elke ml dispersie 5 mg paclitaxel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: albumine (humaan), natriumcaprylaat, N-acetyl-DL-tryptofaan, natriumchloride, zoutzuur en natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor dispersie voor infusie.

100 mg/20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Niet vervangen door of gebruiken ter vervanging van andere paclitaxelformuleringen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Ongeopende injectieflacons: de container tot gebruik in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

EU/1/18/1317/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Pazenir 5 mg/ml poeder voor dispersie voor infusie

paclitaxel

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pazenir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pazenir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Pazenir?

Pazenir bevat, als werkzame stof, paclitaxel gebonden aan het menselijke eiwit albumine in de vorm van zeer kleine deeltjes die nanodeeltjes worden genoemd. Paclitaxel behoort tot een groep geneesmiddelen die 'taxanen' worden genoemd en die worden gebruikt bij kanker.

- Paclitaxel is het deel van het geneesmiddel dat de kanker beïnvloedt. Het werkt door de deling van kankercellen te stoppen – dit betekent dat ze afsterven.
- Albumine is het deel van het geneesmiddel dat paclitaxel helpt om op te lossen in het bloed en om door de wanden van de bloedvaten in de tumor te komen. Dit betekent dat andere chemische stoffen die mogelijk levensbedreigende bijwerkingen kunnen veroorzaken, niet nodig zijn. Zulke bijwerkingen komen veel minder vaak voor met Pazenir.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pazenir wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende soorten kanker:

Borstkanker

- Borstkanker die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (dit wordt 'gemetastaseerde' borstkanker genoemd).
- Pazenir wordt gebruikt bij uitgezaaide borstkanker wanneer ten minste één andere behandeling is geprobeerd die niet heeft gewerkt en u niet in aanmerking komt voor behandelingen met een groep geneesmiddelen die 'antracyclines' worden genoemd.
- Mensen met uitgezaaide borstkanker die paclitaxel, gebonden aan het menselijke eiwit albumine, kregen nadat een andere behandeling had gefaald, hadden meer kans dat hun tumor zou verkleinen en leefden langer dan mensen die een andere behandeling kregen.

Pancreaskanker

- Pazenir wordt samen gebruikt met een geneesmiddel dat gemcitabine wordt genoemd, als u uitgezaaide pancreaskanker heeft. Mensen met uitgezaaide pancreaskanker (pancreaskanker die naar andere delen van het lichaam is verspreid) die in een klinisch onderzoek paclitaxel, gebonden aan het menselijke eiwit albumine, in combinatie met gemcitabine kregen, leefden langer dan mensen die alleen gemcitabine kregen.

Longkanker

- Pazenir wordt ook samen gebruikt met een geneesmiddel dat carboplatine wordt genoemd, als u het meest voorkomende type van longkanker heeft, namelijk 'niet-kleincellige longkanker'.
- Pazenir wordt gebruikt bij niet-kleincellige longkanker wanneer een operatie of bestraling niet geschikt is om de ziekte te behandelen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch (overgevoelig) voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.
- U heeft een laag aantal witte bloedcellen (het aantal neutrofielen aan het begin van de behandeling is < 1.500 cellen/mm³; uw arts zal u hierover inlichten).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als uw nieren niet goed werken;
- als u ernstige leverproblemen heeft;
- als u hartproblemen heeft.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als zich een van de volgende situaties bij u voordoen tijdens uw behandeling met Pazenir. Uw arts wil de behandeling mogelijk stoppen of de dosis verminderen:

- als u abnormale blauwe plekken, bloedingen of infectieverschijnselen heeft, zoals keelpijn of koorts;
- als u gevoelloosheid, tintelingen, prikgevoelens, gevoeligheid voor aanraking of spierzwakte heeft;
- als u ademhalingsproblemen heeft, zoals kortademigheid of droge hoest.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel is alleen voor volwassenen en mag niet gebruikt worden door kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Pazenir nog andere geneesmiddelen in of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen recept voor nodig heeft, inclusief kruidenmiddelen. Dit is omdat Pazenir van invloed kan zijn op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Ook kunnen bepaalde andere geneesmiddelen de manier waarop Pazenir werkt beïnvloeden.

Wees voorzichtig en neem contact op met uw arts wanneer u Pazenir gebruikt met een van de volgende:

- geneesmiddelen voor de behandeling van infecties (d.w.z. antibiotica zoals erytromycine, rifampicine enz.; vraag uw arts, verpleegkundige of apotheker als u niet zeker weet of het geneesmiddel dat u gebruikt een antibioticum is) en inclusief geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties (bijv. ketoconazol)
- geneesmiddelen die worden gebruikt als hulpmiddel bij het stabiliseren van uw stemming, soms ook antidepressiva genoemd (bijv. fluoxetine)
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van aanvallen (epilepsie) (bijv. carbamazepine, fenytoïne)
- geneesmiddelen die worden gebruikt om u te helpen de lipidenpiegels in het bloed te verlagen (bijv. gemfibrozil)

- geneesmiddel dat wordt gebruikt voor brandend maagzuur of maagzweren (bijv. cimetidine)
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van HIV en AIDS (bijv. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapine)
- een geneesmiddel met de naam clopidogrel, dat wordt gebruikt om bloedstolsels te voorkomen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Paclitaxel kan ernstige geboortefwijkingen veroorzaken en mag daarom niet worden gebruikt als u zwanger bent. Uw arts zal een zwangerschapstest laten uitvoeren voordat wordt gestart met een behandeling met Pazenir.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 6 maanden na een behandeling met Pazenir.

U mag geen borstvoeding geven terwijl u Pazenir gebruikt, omdat niet bekend is of de werkzame stof paclitaxel in de moedermelk terechtkomt.

Mannelijke patiënten wordt aangeraden effectieve anticonceptie te gebruiken en geen kind te verwekken tijdens en gedurende ten minste 3 maanden na de behandeling en dienen advies in te winnen over het conserveren van sperma vóór de behandeling vanwege de mogelijkheid van onomkeerbare onvruchtbaarheid door de behandeling met Pazenir.

Vraag uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen kunnen moe of duizelig zijn na toediening van Pazenir. Als dit u overkomt, mag u geen voertuig besturen of gereedschap of machines gebruiken.

Als u andere geneesmiddelen krijgt als onderdeel van uw behandeling, dient u uw arts om advies te vragen over de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Pazenir bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Een arts of verpleegkundige dient Pazenir in een ader via een intraveneus druppelinfuus toe. De dosis die u krijgt, is gebaseerd op uw lichaamsoppervlak en de resultaten van een bloedonderzoek. De gebruikelijke dosis voor borstkanker is 260 mg/m² lichaamsoppervlak gegeven gedurende 30 minuten. De gebruikelijke dosering voor gevorderde pancreaskanker is 125 mg/m² lichaamsoppervlak gegeven gedurende 30 minuten. De gebruikelijke dosis voor niet-kleincellige longkanker is 100 mg/m² lichaamsoppervlakte toegediend gedurende 30 minuten.

Hoe vaak krijgt u Pazenir?

Voor de behandeling van uitgezaaide borstkanker wordt Pazenir gewoonlijk één keer in de drie weken gegeven (op dag 1 van een cyclus van 21 dagen).

Voor de behandeling van gevorderde pancreaskanker wordt Pazenir gegeven op dag 1, 8 en 15 van elke behandelingscyclus van 28 dagen, waarbij gemcitabine onmiddellijk na Pazenir wordt gegeven.

Voor de behandeling van niet-kleincellige longkanker wordt Pazenir één keer per week gegeven (d.w.z. op dag 1, 8 en 15 van een cyclus van 21 dagen), waarbij carboplatine één keer in de drie weken wordt gegeven (d.w.z. alleen op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen), onmiddellijk nadat de dosis Pazenir is gegeven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De **zeer vaak voorkomende** bijwerkingen komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers:

- Haaruitval (de meeste gevallen van haaruitval vonden minder dan één maand na aanvang van de behandeling met paclitaxel plaats. Wanneer haaruitval optreedt, is dit bij de meeste patiënten ernstig van aard (meer dan 50%))
- Uitslag
- Abnormale afname van het aantal soorten witte bloedcellen (neutrofielen, lymfocyten of leukocyten) in het bloed
- Tekort aan rode bloedcellen
- Afname van het aantal bloedplaatjes in het bloed
- Effect op perifere zenuwen (pijn, gevoelloosheid, tintelingen of gevoelsverlies)
- Pijn in een gewricht of gewrichten
- Pijn in de spieren
- Misselijkheid, diarree, obstipatie (verstopping), pijnlijke mond, verlies van eetlust
- Braken
- Zwakte en vermoeidheid, koorts
- Uitdroging (dehydratie), smaakstoornis, gewichtsverlies
- Laag kaliumgehalte in het bloed
- Depressie, slaapproblemen
- Hoofdpijn
- Koude rillingen
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Duizeligheid
- Zwelling van slijmvliezen en weke delen (zachte lichaamsdelen)
- Verhoogde waarden bij leverfunctietesten
- Pijn in de ledematen
- Hoest
- Buikpijn
- Bloedneus

De **vaak voorkomende** bijwerkingen komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers:

- Jeuk, droge huid, nagelaandoening
- Infectie, koorts met afname van een soort witte bloedcel (neutrofielen) in het bloed, blozen, spruw, ernstige infectie in uw bloed die veroorzaakt kan worden door een afname van het aantal witte bloedcellen
- Vermindering van het aantal bloedcellen
- Pijn op de borst of keelpijn
- Indigestie, ongemak in de buikstreek
- Verstopte neus
- Pijn in de rug, botpijn
- Verminderde spiercoördinatie of problemen met lezen, afname of toename van tranen, uitval van wimpers
- Veranderingen in hartslag of hartritme, hartfalen
- Lagere of hogere bloeddruk
- Roodheid of zwelling op de plaats waar de naald in het lichaam is geprikt
- Angst
- Infectie in de longen

- Infectie in de urinewegen
- Verstopping in de darmen, ontsteking van de dikke darm, ontsteking van de galwegen
- Acut nierfalen
- Verhoogde bilirubinewaarde in het bloed
- Ophoesten van bloed
- Droge mond, moeite met slikken
- Spierzwakte
- Wazig zien

De **soms voorkomende** bijwerkingen komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers:

- Gewichtstoename, verhoogde lactaatdehydrogenasespiegel in het bloed, verminderde nierfunctie, verhoogde bloedsuiker, verhoogde fosforwaarde in het bloed
- Afgenomen of ontbrekende reflexen, onwillekeurige bewegingen, pijn langs een zenuw, flauwvallen, duizeligheid bij het rechtop gaan staan, beven, verlamming van de aangezichtsenuw
- Geïrriteerde ogen, pijnlijke ogen, rode ogen, jeukende ogen, dubbelzien, minder zien of sterretjes zien, wazig zien als gevolg van zwelling van het netvlies (cystoïde maculaoedeem)
- Oorpijn, oorsuizen
- Hoesten met slijm, kortademigheid tijdens het wandelen of traplopen, loopneus, droge neus, verminderde ademhalingsgeluiden, water in de long, stemverlies, bloedstolsel in de long, droge keel
- Winderigheid, maagkrampen, pijnlijk tandvlees, rectaal bloedverlies
- Pijnlijk urineren, veelvuldig urineren, bloed in de urine, urine niet op kunnen houden
- Pijn in de vingernagels, gevoelige vingernagels, verlies van vingernagels, galbulten, pijn aan de huid, rode huid door zonlicht, verkleuring van de huid, toegenomen zweten, nachtzweeten, witte vlekken op de huid, zweren, gezwollen gezicht
- Minder fosfor in het bloed, vochtretentie, laag albuminegehalte in het bloed, toegenomen dorst, minder calcium in het bloed, minder suiker in het bloed, minder natrium in het bloed
- Pijn en zwelling in de neus, huidinfecties, infectie door de katheter
- Blauwe plekken
- Pijn op de plaats van de tumor, afsterven van de tumor
- Lagere bloeddruk bij het rechtop gaan staan, koude handen en voeten
- Problemen bij het lopen, zwelling
- Allergische reactie
- Verminderde leverfunctie, vergrote lever
- Pijn op de borst
- Rusteloosheid
- Kleine bloedingen in uw huid als gevolg van bloedstolsels
- Een aandoening met vernietiging van rode bloedcellen en acut nierfalen

De **zelden voorkomende** bijwerkingen komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers:

- Huidreactie op een ander middel of longontsteking na bestraling
- Bloedstolsel
- Zeer trage polsslag, hartaanval
- Lekken van het geneesmiddel uit de ader
- Een aandoening van het elektrische geleidingssysteem van het hart (atrioventriculair blok)

De **zeer zelden voorkomende** bijwerkingen komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers:

- Ernstige ontsteking/eruptie van de huid en slijmvliezen (stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse)

Niet bekend hoe vaak deze bijwerking voorkomt (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Verharding/verdikking van de huid (sclerodermie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons: bewaar de container tot gebruik in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Na de eerste reconstitutie dient de dispersie onmiddellijk te worden gebruikt. Als de dispersie niet onmiddellijk gebruikt wordt, kan hij maximaal 24 uur in een koelkast (2 °C-8 °C) in de injectieflacon worden bewaard, mits deze in de buitenverpakking bewaard wordt ter bescherming tegen licht.

De gereconstitueerde dispersie in het intraveneuze druppelinfuus kan gedurende maximaal 24 uur bewaard worden bij 2 °C-8 °C, beschermd tegen licht, gevolgd door 4 uur bij 15 °C -25 °C.

Uw arts of apotheker is verantwoordelijk voor het correct verwijderen van ongebruikt Pazenir.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is paclitaxel.

Elke injectieflacon bevat 100 mg paclitaxel geformuleerd als albuminegebonden nanodeeltjes.

Na reconstitutie bevat elke ml dispersie 5 mg paclitaxel, geformuleerd als albuminegebonden nanodeeltjes.

De andere stoffen in dit middel zijn albumine (humaan), natriumcaprylaat, N-acetyl-DL-tryptofaan, natriumchloride, zoutzuur en natriumhydroxide; zie rubriek 2 'Pazenir bevat natrium'.

Hoe ziet Pazenir eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Pazenir is een wit tot geel poeder voor dispersie voor infusie. Pazenir is verkrijgbaar in glazen injectieflacons met 100 mg paclitaxel geformuleerd als albuminegebonden nanodeeltjes.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

Fabrikant

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Duitsland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

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

Instructies voor gebruik, hantering en verwijdering**Voorzorgsmaatregelen betreffende bereiden en toedienen****Voorzorgsmaatregelen bij de bereiding en toediening**

Paclitaxel is een cytotoxisch antikankergeneesmiddel; net als bij andere mogelijk toxische stoffen moet met Pazenir voorzichtig worden omgegaan. Handschoenen, een beschermbril en beschermende kleding moeten worden gebruikt. Indien Pazenir-dispersie in aanraking komt met de huid, dient de huid onmiddellijk en grondig met water en zeep te worden gewassen. Indien Pazenir in aanraking komt met slijmvliezen, dienen de slijmvliezen met overvloedig water te worden gespoeld. Pazenir mag alleen worden klaargemaakt en toegediend door personeel dat op de juiste wijze is opgeleid in de hantering van cytotoxische middelen. Zwanger personeel mag Pazenir niet hanteren.

Met het oog op de mogelijkheid van extravasatie, is het raadzaam de infusieplaats zorgvuldig te monitoren voor mogelijke infiltratie tijdens het toedienen van het geneesmiddel. Door de infusie van Pazenir, zoals aangegeven, te beperken tot 30 minuten wordt de kans op infusiegerelateerde reacties verminderd.

Reconstitutie van het product en toediening

Pazenir moet worden toegediend onder toezicht van een gekwalificeerde oncoloog op afdelingen die zijn gespecialiseerd in het toedienen van cytotoxische middelen.

Pazenir wordt als steriel gelyofiliseerd poeder voor reconstitutie vóór gebruik geleverd. Na reconstitutie bevat elke ml dispersie 5 mg paclitaxel geformuleerd als albuminegebonden nanopartikels. Gereconstitueerde Pazenir-dispersie moet intraveneus worden toegediend via een infuusset met een 15 µm-filter.

Reconstitutie van 100 mg:

Injecteer met behulp van een steriele spuit langzaam gedurende minimaal 1 minuut 20 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie in de injectieflacon van 100 mg van Pazenir.

De oplossing dient te worden gericht **op de binnenwand van de injectieflacon**. De oplossing mag niet rechtstreeks op het poeder worden gespoten, aangezien dit tot schuimvorming leidt.

Na deze toevoeging, dient de injectieflacon minimaal 5 minuten met rust gelaten te worden om ervoor te zorgen dat de vaste stof goed bevochtigd wordt. De injectieflacon dient vervolgens gedurende ten minste 2 minuten voorzichtig en langzaam gezwenkt en/of omgekeerd te worden tot volledige redispersie van alle aanwezige poeder optreedt. Schuimvorming dient te worden vermeden. Indien schuimvorming of klonteren optreedt, dient u de dispersie ten minste 15 minuten te laten staan totdat het schuim verdwijnt.

De gereconstitueerde dispersie dient melkachtig en homogeen te zijn zonder zichtbare neerslag. Er kan enige bezinking van de gereconstitueerde dispersie optreden. Indien neerslag of bezinking zichtbaar is, dient de injectieflacon weer zachtjes te worden omgekeerd om vóór gebruik voor volledige redispersie te zorgen.

De dispersie in de injectieflacon dient te worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes. De gereconstitueerde dispersie mag niet worden toegediend als er deeltjes worden waargenomen in de injectieflacon.

Het exacte totale doseringsvolume van 5 mg/ml dispersie vereist voor de patiënt dient te worden berekend en de gepaste hoeveelheid gereconstitueerde Pazenir dient te worden geïnjecteerd in een lege, steriele PVC- of niet-PVC-houdende infuuszak.

Het gebruik van medische hulpmiddelen die siliconenolie als lubricans bevatten (d.w.z. spuiten en infuuszakken) voor de reconstitutie en de toediening van Pazenir kan resulteren in de vorming van eiwitachtige draden. Pazenir dient via een infuusset met een 15 µm-filter te worden toegediend om toediening van deze draden te vermijden. Het gebruik van een 15 µm-filter zorgt voor verwijdering van de draden zonder dat de fysische en chemische eigenschappen van het gereconstitueerde product worden gewijzigd.

Het gebruik van een filter met een poriegrootte die kleiner is dan 15 µm kan tot verstopping van het filter leiden.

Het gebruik van gespecialiseerde DEHP-vrije oplosmiddelcontainers of toedieningssets is niet nodig voor de bereiding of toediening van infusies met Pazenir.

Om toediening van de volledige dosis zeker te stellen, wordt aanbevolen de intraveneuze lijn na toediening door te spoelen met een 0,9%-(9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Stabiliteit

Ongeopende injectieflacons Pazenir zijn stabiel tot de aangegeven datum op de verpakking, mits de injectieflacon in de buitenverpakking wordt bewaard ter bescherming tegen licht. Invriezen of bewaren in de koelkast heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van het product. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Stabiliteit van dispersie in de injectieflacon na reconstitutie

Na eerste reconstitutie moet de dispersie onmiddellijk in een infuuszak worden gevuld. Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is echter aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C-8 °C in de oorspronkelijke doos, en beschermd tegen fel licht.

Stabiliteit van de dispersie na reconstitutie in de infuuszak

Na reconstitutie moet de gereconstitueerde dispersie in de infuuszak onmiddellijk worden gebruikt. Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is echter aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C-8 °C, beschermd tegen licht, gevolgd door 4 uur bij 15 °C -25 °C.