

BIJLAGE 1
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Abraxane 5 mg/ml poeder voor suspensie voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 100 mg paclitaxel.

Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 5 mg paclitaxel.

Hulpstoffen

Het gereconstitueerde geneesmiddel bevat ongeveer 425 mg natrium per dosis

Zie rubriek 6.1 voor een volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor suspensie voor infusie

Na reconstitutie heeft de suspensie 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

Abraxane monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van metastaserende borstkanker bij patiënten bij wie de eerstelijnsbehandeling voor metastaserende ziekte mislukt is en voor wie een standaardbehandeling met anthracycline niet geïndiceerd is (zie ook rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Abraxane dient te worden toegediend onder toezicht van een bevoegd oncoloog op afdelingen die gespecialiseerd zijn in de toediening van cytotoxische middelen.

De reconstitutieprocedure wordt beschreven in rubriek 6.6

De aanbevolen dosis abraxane is 260 mg/m² intraveneus om de 3 weken gedurende 30 minuten toegediend.

Dosisbepaling tijdens de behandeling:

Voor patiënten die ernstige neutropenie (aantal neutrofielen < 0,50 x 10⁹/l gedurende een week of langer) of ernstige sensorische neuropathie ondervinden tijdens de behandeling met abraxane, dient de dosering 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. Abraxane mag pas weer worden toegediend nadat het aantal neutrofielen hersteld is tot >1,5 x 10⁹/l. Voor graad 3 sensorische neuropathie dient u de behandeling te staken tot een herstel tot graad 1 of 2, gevolgd door een dosisvermindering voor alle volgende kuren.

Patiënten met leverdisfunctie:

Er zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar om doseringsveranderingen aan te bevelen voor patiënten met lichte tot matige leverdisfunctie (zie rubrieken 4.4. en 5.2). Patiënten met een ernstige leveraandoening mogen niet met paclitaxel worden behandeld.

Patiënten met verminderde nierfunctie:

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie en er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om dosisveranderingen aan te bevelen bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Kinderen:

Abraxane wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid.

Ouderen:

In klinisch onderzoek zijn geen toxiciteiten opvallend vaker voorgekomen bij ouderen die abraxane hebben gekregen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.

Borstvoeding.

Patiënten van wie op uitgangsniveau het aantal neutrofielen $< 1,5 \times 10^9/l$ is.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Abraxane 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).

Overgevoeligheid:

Indien overgevoeligheid optreedt dient de toediening van het product onmiddellijk gestaakt te worden, er dient met behandeling van de symptomen te worden begonnen en mag die patiënt niet opnieuw met paclitaxel worden behandeld.

Hematologie:

Beenmergsuppressie (voornamelijk neutropenie) treedt vaak op met abraxane. Neutropenie is dosisafhankelijk en een dosisbeperkende toxiciteit. Tijdens de behandeling met abraxane dient het aantal bloedcellen veelvuldig gecontroleerd te worden. Patiënten mogen niet worden behandeld met volgende abraxanecycli totdat het aantal neutrofielen zich hersteld heeft tot $>1,5 \times 10^9/l$ en het aantal trombocyten zich hersteld heeft tot $>100 \times 10^9/l$.

Neuropathie:

Sensorische neuropathie treedt vaak op met abraxane, 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, dient de behandeling te worden gestaakt tot herstel tot graad 1 of 2 optreedt, gevolgd door een dosisvermindering voor alle volgende kuren met abraxane (zie rubriek 4.2).

Leveraandoening:

Patiënten met een leveraandoening lopen een verhoogde kans op toxiciteit, in het bijzonder als gevolg van myelosuppressie en dergelijke patiënten dienen nauwgezet in de gaten te worden gehouden voor de ontwikkeling van verregaande myelosuppressie. Het gebruik van abraxane is niet officieel bestudeerd bij specifieke patiënten met een leveraandoening. Patiënten met een ernstige leveraandoening (bilirubine > 5 x ULN of ASL/ALT > 10 x ULN) mogen niet worden behandeld met abraxane. De gepaste dosiskuur bij patiënten met een minder ernstige leveraandoening is niet bekend.

Cardiotoxiciteit:

Hoewel met abraxane in verband staande cardiotoxiciteit niet duidelijk aangetoond is, zijn hartproblemen niet ongewoon in de aangegeven populatie, vooral bij patiënten die eerder anthracyclinen hebben gekregen of een onderliggende hart- of longziekte hebben. Patiënten die abraxane krijgen moeten daarom goed gecontroleerd worden door artsen voor het optreden van hartproblemen.

Seksueel actieve mannen en vrouwen dienen effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens de behandeling en maximaal zes maanden na de behandeling voor mannen en één maand na de behandeling voor vrouwen (zie rubriek 4.6).

De werkzaamheid en veiligheid van abraxane bij patiënten met metastasen in het centrale zenuwstelsel is niet vastgesteld. Metastasen in het centrale zenuwstelsel worden over het algemeen niet goed onder controle gehouden door systemische chemotherapie.

Gastrointestinale symptomen

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

Hulpstoffen:

Na reconstitutie bevat abraxane ongeveer 425 mg natrium per dosis. Dit dient in overweging te worden genomen door patiënten die een zoutarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen onderzoeken naar interacties uitgevoerd.

Het metabolisme van paclitaxel wordt gedeeltelijk gekatalyseerd door cytochroom P450 isoënzymen CYP2C8 EN CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Er dient daarom voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het toedienen van paclitaxel in combinatie met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij of CYP2C8 of CYP3A4 remmen (bijv. erythromycine, fluoxetine, imidazol antischimmelmiddelen) of opwekken (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, nevirapine).

Abraxane is geïndiceerd voor monotherapie. Abraxane mag niet gebruikt worden in combinatie met andere antikankergeneesmiddelen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van paclitaxel tijdens de zwangerschap bij de mens. Paclitaxel veroorzaakt vermoedelijk ernstige geboortefwijkingen wanneer het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Onderzoeken met dieren hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Abraxane mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en bij

vrouwen in de vruchtbare leeftijden die geen effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken, tenzij de klinische toestand van de moeder een behandeling met paclitaxel vereist.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken tijdens en maximaal 1 maand na een behandeling met abraxane. Mannelijke patiënten die behandeld zijn met abraxane wordt geadviseerd geen kind te verwekken tijdens en maximaal zes maanden na behandeling.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of paclitaxel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege mogelijke ernstige bijwerkingen bij baby's die borstvoeding krijgen, is abraxane niet geïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding. Het geven van borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling.

Vruchtbaarheid:

Paclitaxel heeft onvruchtbaarheid veroorzaakt bij mannelijke ratten (zie rubriek 5.3). 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 abraxane.

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

Abraxane heeft lichte tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Abraxane kan bijwerkingen zoals vermoeidheid (zeer vaak) en duizeligheid (gebruikelijk) veroorzaken die uw vermogen om een auto te besturen en machines te gebruiken, kunnen beïnvloeden. Patiënten moet aangeraden worden geen auto te rijden en machines te gebruiken wanneer zij moe of duizelig zijn.

4.8 Bijwerkingen

De volgende zijn de meest voorkomende en belangrijke bijwerkingen die zijn opgetreden bij 229 patiënten met metastaserende metastaserendeborstkanker die eens in de drie weken zijn behandeld met 260 mg/m² abraxane in het klinische fase III-kernonderzoek.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Neutropenie was de meest opvallende 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 ($< 0,5 \times 10^9/l$) trad op bij 9% van de met abraxane behandelde patiënten. Febriele neutropenie trad op bij vier patiënten die met abraxane behandeld zijn. Anemie (Hb < 10 g/dl) werd waargenomen bij 46% van de patiënten die met abraxane behandeld werden en was in drie gevallen ernstig (Hb < 8 g/dl). Lymfopenie werd waargenomen bij 45% van de patiënten.

Zenuwstelselaandoeningen: In het algemeen was de frequentie en ernst van neurotoxiciteit dosisafhankelijk bij patiënten die abraxane kregen. Perifere neuropathie (voor het grootste deel graad 1 of 2 sensorische neuropathie) werd waargenomen bij 68% van de patiënten die abraxane kregen, waarbij 10% graad 3 was en er geen gevallen van graad 4 waren (zie rubriek 5.1).

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

Huid- en onderhuidaandoeningen: Alopecia werd waargenomen bij 90% van de met abraxane behandelde patiënten.

Skeletspier- en bindweefselstoornissen: Arthralgia trad op bij 32% van de patiënten die abraxane kregen en was in 6% van de gevallen ernstig. Myalgie trad op bij 24% van de patiënten die abraxane kregen en was in 7% van de gevallen ernstig. De symptomen waren gewoonlijk van voorbijgaande aard, traden gewoonlijk drie dagen na de toediening van abraxane op en waren binnen een week opgelost.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: Asthenie/vermoeidheid werd gemeld bij 40% van de patiënten.

In tabel 1 staan de bijwerkingen vermeld van de toediening van abraxane aan patiënten in onderzoeken waarin abraxane is toegediend als enige middel in iedere dosis bij elke indicatie (N = 789).

De frequentie van bijwerkingen in tabel 1 is gedefinieerd met behulp van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms/1000, ($< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Binnen elke frequentie categorie worden bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst vermeld.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld met abraxane bij iedere dosis in klinische onderzoeken.

Onderzoeken:	<p><i>Vaak:</i> Gewichtsverlies, toegenomen alanineaminotransferase, toegenomen aspartaataminotransferase, afgenomen hematocriet, afgenomen aantal rode bloedcellen, toegenomen lichaamstemperatuur, toegenomen gamma-glutamyltransferase, toegenomen bloedalkalinefosfatase</p> <p><i>Soms:</i> Toegenomen bloeddruk, gewichtstoename, toegenomen bloedlactaatdehydrogenase, toegenomen bloedcreatinine, toegenomen bloedglucose, toegenomen bloedfosfor, afgenomen bloedkalium</p>
Hartaandoeningen:	<i>Vaak:</i> Tachycardie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	<p><i>Zeer vaak:</i> Neutropenie, anemie, leukopenie, trombocytopenie, lymfopenie</p> <p><i>Vaak:</i> Febriele neutropenie</p>
Zenuwstelselaandoeningen:	<p><i>Zeer vaak:</i> Perifere neuropathie, neuropathie, hypoësthesie, paraesthesie.</p> <p><i>Vaak:</i> Perifere sensorische neuropathie, hoofdpijn, dysgeusie, duizeligheid, perifere motorneuropathie, ataxie, sensorische stoornis, slaperigheid.</p> <p><i>Soms:</i> Polyneuropathie, areflexie, dyskinesie, hyporeflexie, neuralgie, gevoelsverlies, syncoop, posturale duizeligheid, neuropathische pijn, tremor</p>
Oogaandoeningen:	<p><i>Vaak:</i> Toegenomen traanvorming, wazig zien, droge ogen, keratoconjunctivitis sicca, madarose</p> <p><i>Soms:</i> Oogirritatie, oogpijn, abnormaal zicht, verminderde gezichtsscherpte, conjunctivitis, stoornis van het gezichtsvermogen, pruritus aan het oog</p>
Oor- en labyrintaandoeningen:	<p><i>Vaak:</i> Vertigo</p> <p><i>Soms:</i> Oorpijn, tinnitus</p>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	<p><i>Vaak:</i> Dyspneu, epistaxis, faryngolaryngeale pijn, hoest, rinitis, rinorroe</p> <p><i>Soms:</i> Productieve hoest, inspanningsdyspneu, sinusverstopping, afgenomen ademhalingsgeluiden, pleurale effusie, allergische rinitis, schorre stem, verstopte neus, droge neus, piepende ademhaling</p> <p><i>Zelden:</i> Interstitiële pneumonitis</p>

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld met abraxane bij iedere dosis in klinische onderzoeken.

Maagdarmstelselaandoeningen:	<p><i>Zeer vaak:</i> Misselijkheid, diarree, braken, constipatie, stomatitis</p> <p><i>Vaak:</i> Buikpijn, abdominale distensie, pijn in de bovenbuik, dyspepsie, gastro-oesofageale reflux, orale hypoësthesie</p> <p><i>Soms:</i> Dysfagie, flatulentie, glossodynie, droge mond, tandvleespijn, dunne ontlasting, oesofagitis, pijn in de onderbuik, mondzweren, orale pijn, rectale bloeding</p>
Nier- en urinewegaandoeningen:	<p><i>Soms:</i> Dysurie, pollakiurie, hematurie, nocturie, polyurie, urine-incontinentie</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen:	<p><i>Zeer vaak:</i> Alopecia, uitslag</p> <p><i>Vaak:</i> Nagelaandoening, pruritus, droge huid, erythema, nagelverkleuring, hyperpigmentatie van de huid, onycholyse</p> <p><i>Soms:</i> Pijn in het nagelbed, urticarie, huidpijn, lichtgevoeligheidsreactie, pigmentatiestoornis, pruritische uitslag, huidaandoening, hyperhidrose, onychomadese, erythemateuze uitslag, gegeneraliseerde uitslag, dermatitis, nachtzweeten, maculo-papulaire uitslag, vitiligo, hypotrichose, nagelpijn, gegeneraliseerde pruritus, maculaire uitslag, papulaire uitslag, huidlaesie, gezwollen gezicht</p>
Skeletspier- en bindweefsel-aandoeningen:	<p><i>Zeer vaak:</i> Arthralgie, myalgie.</p> <p><i>Vaak:</i> Pijn in extremititeit(en), botpijn, rugpijn, spierkrampen, ledemaatpijn</p> <p><i>Soms:</i> Borstwandpijn, zwakke spieren, nekpijn, liespijn, spierkrampen, musculoskeletale pijn, pijn in de zij, ledemaatongemak, spierzwakte</p>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	<p><i>Zeer vaak:</i> Anorexie</p> <p><i>Vaak:</i> Dehydratatie, verminderde eetlust, hypokaliëmie</p> <p><i>Soms:</i> Hypofosfatemie, vochtretentie, hypoalbuminemie, polydipsie, hyperglykemie, hypocalciëmie, hypoglykemie, hyponatremie</p>
Infecties en parasitaire aandoeningen:	<p><i>Vaak:</i> Infectie, infectie van de urinewegen, folliculitis, infectie van de bovenste ademhalingswegen, candidiase, sinusitis</p> <p><i>Soms:</i> Orale candidiase, nasofaryngitis, cellulitis, herpes simplex, virale infectie, longontsteking, met katheter verband houdende infectie, schimmelinfectie, herpes zoster, infectie bij de injectieplaats</p>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:	<p><i>Soms:</i> Kneuzing</p> <p><i>Zelden:</i> Radiatie recall fenomeen</p>
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):	<p><i>Soms:</i> Metastaserende Metastaserendepijn, tumornecrose</p>
Bloedvataandoeningen:	<p><i>Vaak:</i> Blozen, opvliegers, hypertensie, lymfoedeem</p> <p><i>Soms:</i> Hypotensie, perifere koudheid, orthostatische hypotensie</p> <p><i>Zelden:</i> Trombose</p>

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld met abraxane bij iedere dosis in klinische onderzoeken.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	<i>Zeer vaak:</i> Vermoeidheid, asthenie, pyrexie. <i>Vaak:</i> Perifeer oedeem, slijmvliesinflammatie, pijn, stijfheid, oedeem, zwakte, verminderde performancestatus, borstpijn, griepachtige ziekte, malaise, lethargie, hyperpyrexie <i>Soms:</i> Pijn op de borst, gangstoornissen, zwelling, reactie op de injectieplaats
Immuunsysteemaandoeningen:	<i>Soms</i> ¹ : Overgevoeligheid
Lever- en galaandoeningen:	<i>Soms:</i> Hyperbilirubinemie, hepatomegalie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	<i>Soms:</i> Borstpijn
Psychische stoornissen:	<i>Vaak:</i> Slapeloosheid, depressie, angst <i>Soms:</i> Rusteloosheid

¹ De frequentie van de overgevoeligheidsreacties wordt berekend op basis van één absoluut gerelateerd geval in een populatie van 789 patiënten

Post-marketing ervaringen

Palsies van de craniale zenuwen, stembandverlamming en zeldzame meldingen van ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gerapporteerd tijdens postmarketing surveillance van abraxane.

Bij sommige patiënten die eerder zijn blootgesteld aan capecitabine, zijn hand-voethuidreacties gemeld tijdens de continue surveillance van abraxane. Omdat deze voorvallen vrijwillig zijn gemeld tijdens de klinische praktijk, kunnen daadwerkelijke schattingen van de frequentie niet worden gemaakt en is een causaal verband met de voorvallen niet vastgesteld.

4.9 Overdosering

Er is geen antistof bekend voor overdosering met paclitaxel. In het geval van een overdosis 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 groep: Taxanen, ATC-code: L01CD01

Paclitaxel is een antimicrotubulaire stof die de aanmaak van microtubuli vanuit tubuline-dimeren bevordert en de microtubuli stabiliseert door depolymerisatie te verhinderen. Deze stabiliteit resulteert in de remming van de normale dynamische reorganisatie van het microtubuli-netwerk 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 centriolen tijdens de mitose.

Abraxane bevat humaan serum albumine-paclitaxel nanodeeltjes. Van albumine is bekend dat het endotheliale transcytose van plasmabestanddelen medieert en *in vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat de aanwezigheid van albumine het transport van paclitaxel over endotheliale cellen verbetert. Er is verondersteld dat dit verbeterde transendotheliale transport wordt gemedieerd door de gp-60 albuminereceptor en dat de paclitaxel zich in het tumorgebied ophoopt vanwege het albumine-bindende eiwit SPARC (secreted protein acidic rich in cysteine).

Borstcarcinoom:

Gegevens van 106 patiënten verzameld in twee open-label onderzoeken met enkele behandelingsgroepen en van 454 patiënten die behandeld werden in een gerandomiseerd vergelijkend fase III-onderzoek zijn beschikbaar om het gebruik van abraxane bij metastaserende borstkanker te ondersteunen. Deze informatie wordt hieronder getoond.

Open-label onderzoeken met een enkele behandelingsgroep

In één onderzoek werd abraxane toegediend als een 30-minuten durend infuus bij een dosis van 175 mg/m² aan 43 patiënten met metastaserende borstkanker. In het tweede onderzoek werd een dosis van 300 mg/m² gebruikt als een 30 minuten durend infuus bij 63 patiënten met metastaserende 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 39,5% (95%-BI: 24,9% - 54,2%) en 47,6% (95%BI: 35,3% - 60,0%), respectievelijk. De gemiddelde 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 onderzoek bij meerdere centra werd uitgevoerd bij patiënten met metastaserende borstkanker die om de 3 weken werden behandeld met uitsluitend paclitaxel, hetzij als paclitaxel op oplossingsbasis 175 mg/m² toegediend als een 3 uur durend infuus met premedicatie om hypergevoeligheid te voorkomen (N = 225) of als abraxane 260 mg/m² toegediend als een 30 minuten durend infuus zonder premedicatie (N = 229).

Vierenzestig procent van de patiënten had een verminderde performance-status (ECOG 1 of 2) bij het ingaan van 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 anthracyclinen.

De resultaten voor het algemene responspercentage en de tijd tot ziekteprogressie, de progressievrije overleving en de overleving van patiënten die > 1^{ste}lijns-behandeling kregen worden hieronder weergegeven.

Tabel 2: Resultaten voor het totale responspercentage, gemiddelde tijd tot ziekteprogressie en progressievrije overleving zoals beoordeeld door de onderzoeker

Werkzaamheidsvariabele	Abraxane (260 mg/m ²)	Paclitaxel op oplossingsbasis (175 mg/m ²)	p-waarde
<i>Responspercentage [95%-BI] (%)</i>			
1 ^e -lijns-behandeling	26,5 [18,98; 34,05] (n = 132)	13,2 [7,54; 18,93] (n = 136)	0,006 ^a
<i>*Gemiddelde tijd tot ziekteprogressie [95%-BI] (weken)</i>			

Tabel 2: Resultaten voor het totale responspercentage, gemiddelde tijd tot ziekteprogressie en progressievrije overleving zoals beoordeeld door de onderzoeker

Werkzaamheidsvariabele	Abraxane (260 mg/m ²)	Paclitaxel op oplossingsbasis (175 mg/m ²)	p-waarde
1 ^e -lijns-behandeling	20,9 [15,7; 25,9] (n = 131)	16,1 [15,0; 19,3] (n = 135)	0,011 ^b
<i>*Gemiddelde progressievrije overleving [95%-BI] (weken)</i>			
1 ^e -lijns-behandeling	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>			
1 ^e -lijns-behandeling	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 Final (23 maart-2005)

^a Chikwadraat

^b Log-rank test

De veiligheidsgegevens van 229 patiënten die behandeld zijn met abraxane in het gerandomiseerde, gecontroleerde klinische onderzoek zijn 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 de oplossing ervan tot uitgangsniveau wegens cumulatieve toxiciteit van abraxane na > 6 kuren is niet geëvalueerd en blijft onbekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van totale paclitaxel na 30 en 180 minuten durende infusies van abraxane op een dosisniveau van 80 tot 375 mg/m² zijn vastgesteld in klinische onderzoeken. De blootstelling (AUC) aan het geneesmiddel nam lineair toe van 2653 tot 16736 ng.u/ml na een dosis van 80 tot 300 mg/m².

Na intraveneuze toediening van abraxane aan patiënten met metastaserende borstkanker op de aanbevolen klinische dosis van 260 mg/m², nam de plasmaconcentratie van paclitaxel op multifasische wijze af. De gemiddelde C_{max} van paclitaxel, die optrad aan het einde van het infuus, was 18,7 µg/ml. De gemiddelde totale lichaamsklaring was 15 l/u/m². De terminale halfwaardetijd was ongeveer 27 uur. Het gemiddelde verdelingsvolume was 632 l/m²; het grote verdelingsvolume duidt op een uitgebreide extravasculaire distributie en/of weefselbinding van paclitaxel.

In een onderzoek bij patiënten met gevorderde vaste tumoren zijn de farmacokinetische eigenschappen van paclitaxel na intraveneuze toediening van 260 mg/m² abraxane gedurende 30 minuten vergeleken met de farmacokinetische eigenschappen na 175 mg/m² paclitaxel op oplossingsbasis via injectie toegediend gedurende 3 uur. De lichaamsklaring van paclitaxel met abraxane was groter (43%) dan na een paclitaxelinjectie op oplossingsbasis en het verdelingsvolume ervan was ook hoger (53%).

Verschillen in C_{max} en C_{max} gecorrigeerd voor dosisweerspiegelende verschillen in totale dosis en infusiesnelheid. Er waren geen verschillen in de terminale halfwaardetijden.

De eiwitbinding van paclitaxel na abraxanetoediening wordt geschat op ongeveer 90%. Gebaseerd op de gepubliceerde literatuur geven *in vitro* onderzoeken van humane serum-eiwitbinding met gebruik van paclitaxelconcentraties variërend van 0,03 tot 1,2 μM aan dat ongeveer 87% van paclitaxel gebonden wordt; de aanwezigheid van ranitidine, dexamethason of difenhydramine had geen invloed op de eiwitbinding van paclitaxel.

Gebaseerd op de gepubliceerde literatuur blijkt uit *in vitro* onderzoeken met humane levermicrosomen en weefselplakken dat paclitaxel voornamelijk wordt gemetaboliseerd in 6α -hydroxypaclitaxel en twee kleinere metabolieten, 3'-*pf*-hydroxypaclitaxel en 6α -3'-*p*-dihydroxypaclitaxel. De vorming van deze gehydroxyleerde metabolieten wordt gekatalyseerd door CYP2C8, -3A4 en zowel -2C8 als -3A4 respectievelijk.

Het effect van nier- of leverdisfunctie op de uitscheiding van paclitaxel is nog niet officieel onderzocht.

Bij patiënten met metastaserende borstkanker nam na een 30 minuten durend infuus met 260 mg/m^2 abraxane de gemiddelde waarde voor cumulatieve urine-uitscheiding van onveranderde werkzame stof 4% van de totale toegediende dosis voor zijn rekening met minder dan 1% in de vorm van de metabolieten 6α -hydroxypaclitaxel en 3'-*p*-hydroxypaclitaxel, hetgeen op uitgebreide niet-renale klaring duidt. Hepatische metabolisme en biliaire uitscheiding zijn de voornaamste eliminatiemechanismen van paclitaxel.

De farmacokinetische eigenschappen van paclitaxel bij patiënten ouder dan 65 jaar lijken vergelijkbaar te zijn met die van patiënten jonger dan 65 jaar. Er is echter weinig informatie beschikbaar over patiënten die ouder zijn dan 75 jaar, aangezien er slechts 3 patiënten in de farmacokinetische analyse zijn opgenomen die ouder waren dan 75 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De carcinogeniciteit van paclitaxel is niet bestudeerd. 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. Paclitaxel is *in vivo* (micronucleustest bij muizen) genotoxisch gebleken, maar wekte geen mutageniciteit op in de Ames-test of de ovarium/hypoxanthine-guanine fosforibosyltransferase (CHO/HGPRT) genmutatieanalyse bij Chinese hamsters.

Paclitaxel in doseringen onder de humane therapeutische dosis is in verband gebracht met lage vruchtbaarheid en foetustoxiciteit bij ratten. Onderzoeken bij dieren hebben niet-omkeerbare, toxische effecten op de mannelijke voortplantingsorganen aangetoond bij klinisch relevante blootstellingsniveaus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humaan albumine (bevat natrium, natriumcaprylaat en N-acetyl DL tryptofanaat).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet vermengd worden met andere geneesmiddelen, behalve die genoemd worden in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacons: 24 maanden

Stabiliteit van suspensie in de flacon na reconstitutie:

Na de eerste reconstitutie dient de suspensie onmiddellijk in een infuuszak te worden gedaan. Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is echter aangetoond gedurende 8 uur bij 2 °C - 8 °C in de oorspronkelijke doos en beschermd tegen fel licht.

Stabiliteit van de suspensie na reconstitutie in de infuuszak:

Na reconstitutie dient de suspensie in de infuuszak onmiddellijk te worden gebruikt. Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is echter aangetoond gedurende 8 uur bij een temperatuur die niet hoger dan 25 °C is.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende flacons: houd de flacon in de buitenverpakking zodat hij beschermd is tegen licht.

Zie rubriek 6.3 voor opslagomstandigheden van het gereconstitueerde geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon van 50 ml (type 1 glas) met een stop (butylrubber), met een oververzegeling (aluminium).
Verpakking: één flacon met 100 mg paclitaxel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Voorzorgsmaatregelen bij de bereiding en toediening:

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

Reconstitutie en toediening van het product:

Abraxane wordt als steriel gelyofiliseerd poeder voor reconstitutie vóór gebruik geleverd. Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 5 mg paclitaxel.

Injecteer met behulp van een steriele injectiespuit langzaam 20 ml 0,9% (9 mg/ml) gedurende minimaal 1 minuut natriumchlorideoplossing voor infusie in een flacon abraxane. De oplossing dient te worden gericht op de binnenwand van de flacon. De oplossing mag niet rechtstreeks op het poeder worden gespoten, aangezien dit tot schuimvorming leidt.

Na deze toevoeging, dient de flacon minimaal 5 minuten met rust gelaten te worden om ervoor te zorgen dat de vaste stof goed nat wordt. De flacon dient vervolgens gedurende ten minste 2 minuten voorzichtig en langzaam geschud en/of omgekeerd te worden tot volledige resuspensie van enig poeder optreedt. Schuimvorming moet worden vermeden. Indien schuimvorming of klonters optreedt, dient u de oplossing ten minste 15 minuten te laten staan totdat het schuim verdwijnt.

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

suspensie optreden. Volledige resuspensie dient verzekerd te worden door vóór gebruik zachtjes te schudden.

Gooi de gereconstitueerde suspensie weg als neerslag wordt waargenomen.

Bereken het exacte doseringsvolume van 5 mg/ml suspensie vereist voor de patiënt en injecteer de gepaste hoeveelheid gereconstitueerde abraxane in een lege, steriele pvc- of niet-pvc-houdende infuuszak. Het gebruik van gespecialiseerde DEHP-vrije vloeistofzakken of toedieningssets is niet nodig voor de bereiding of toediening van abraxane-infusies. Er mogen geen inline-filters worden gebruikt.

Eventueel ongebruikt product of afvalmateriaal moet in overeenstemming met de plaatselijke verordeningen worden afgevoerd.

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

Abraxis BioScience Limited
West Forest Gate
Wellington Road
Wokingham
Berkshire
RG40 2AQ
Verenigd Koninkrijk

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**

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

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

Naam en adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte

Catalent UK Packaging Ltd
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton BL5 3XX
Verenigd Koninkrijk

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

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

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

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG
EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantiesysteem

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet ervoor zorgen dat het farmacovigilantiesysteem zoals beschreven in versie 2.0 en vermeld in module 1.8.1 van de aanvraag van de vergunning voor het in de handel brengen geïnstalleerd is en functioneert voordat het product op de markt wordt gebracht en terwijl het op de markt is.

Risicobeheerplan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zegt toe onderzoeken en aanvullende activiteiten op het gebied van farmacovigilantie uit te voeren zoals overeengekomen in versie 4 van het risicobeheerplan dat vermeld staat in module 1.8.2. van de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen en eventuele bijgewerkte versies hiervan die goedgekeurd zijn door de CHMP.

In overeenstemming met de CHMP-richtlijnen met betrekking tot risicobeheersystemen voor medische producten voor humaan gebruik, dient een bijgewerkt risicobeheerplan tegelijk met het volgende Periodic Safety Update Report (PSUR) ingediend te worden.

Bovendien moet een bijgewerkt risicobeheerplan worden ingediend:

- als nieuwe informatie beschikbaar komt die invloed heeft op de huidige veiligheidsspecificaties, het farmacovigilantieplan of activiteiten voor het minimaliseren van risico's
- binnen 60 dagen nadat een mijlpaal bereikt is (met betrekking tot farmacovigilantie of risicominimalisatie)
- op verzoek van de EMEA.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos en flacon

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Abraxane 5 mg/ml poeder voor suspensie voor infusie.

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

Elke flacon bevat 100 mg paclitaxel.

Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 5 mg paclitaxel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Humaan albumine (bevat natrium, natriumcaprylaat en N-acetyl DL tryptofanaat).

Bevat natrium, zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor suspensie voor infusie
Eén flacon met 100 mg paclitaxel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Flacon voor eenmalig gebruik.
Intraveneus gebruik.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Mag uitsluitend worden bereid en toegediend door personeel dat degelijk opgeleid is in het hanteren van cytotoxische middelen.

Abraxane kan aanzienlijk andere functionele eigenschappen hebben dan andere formuleringen van paclitaxel.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Ongeopende flacons: houd de flacon in de buitenverpakking zodat hij beschermd is tegen licht.

Na de eerste reconstitutie: 8 uur in een koelkast in de flacon mits deze in de buitenste doos bewaard wordt om hem tegen licht te beschermen.

In een infuuszak: maximaal 8 uur en niet boven 25 °C

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

Eventueel ongebruikt product of afvalmateriaal moet in overeenstemming met de plaatselijke verordeningen worden afgevoerd.

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

Abraxis BioScience Limited
West Forest Gate
Wellington Road
Wokingham
Berkshire
RG40 2AQ
Verenigd Koninkrijk

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

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor het niet opnemen van braille aanvaard

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Abraxane 5 mg/ml poeder voor suspensie voor infusie. Paclitaxel

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

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

In deze bijsluiter:

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

1. WAT IS ABRAXANE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Abraxane is een geneesmiddel dat paclitaxel bevat in humaan albumine (deel van het bloed). Paclitaxel behoort tot een groep geneesmiddelen die taxanen worden genoemd en die gebruikt worden om kanker te behandelen.

Abraxane wordt gebruikt voor de behandeling van borstkanker als andere behandelingen zonder succes geprobeerd zijn en u niet in aanmerking komt voor een behandeling die anthracycline bevat.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ABRAXANE GEBRUIKT

Gebruik abraxane niet:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor paclitaxel of een van de andere bestanddelen in abraxane
- als u borstvoeding geeft
- als u een laag aantal witte bloedcellen hebt (aantal neutrofielen op uitgangsniveau $<1,5 \times 10^9/l$ - uw arts zal u hierover inlichten)

Wees extra voorzichtig met abraxane:

- als uw nieren niet goed werken
- als u gevoelloosheid, tintelingen, prikgevoelens, gevoeligheid voor aanraking of spierzwakte hebt
- als u ernstige leverproblemen hebt
- als u hartproblemen hebt

Als u van een van deze symptomen last hebt, kan het zijn dat uw arts wil dat u de behandeling stopt of de dosis vermindert.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen; er zou een wisselwerking met abraxane kunnen ontstaan.

Gebruik van abraxane met voedsel en drank:

Abraxane wordt niet door eten en drinken beïnvloed.

Zwangerschap en borstvoeding

Paclitaxel kan ernstige geboortefwijkingen veroorzaken en mag derhalve niet worden genomen als u zwanger bent.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve anticonceptiemiddelen te gebruiken tijdens en maximaal 1 maand na een behandeling met abraxane. Mannelijke patiënten wordt aangeraden geen kind te verwekken tijdens en maximaal zes maanden na de behandeling en dienen advies in te winnen over het conserveren van sperma vóór de behandeling vanwege de mogelijkheid van onomkeerbare onvruchtbaarheid ten gevolge van de behandeling met abraxane.

Het is niet bekend of paclitaxel in de borstvoeding wordt uitgescheiden. Vanwege de mogelijkheid van schade aan het kind moet tijdens de hele duur van de behandeling met het geven van borstvoeding worden gestopt.

Vraag uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines:

Abraxane kan bijwerkingen zoals vermoeidheid (zeer vaak) en duizeligheid (vaak) veroorzaken die uw vermogen om een auto te besturen en machines te gebruiken, kunnen beïnvloeden. Als u last hebt van deze symptomen, mag u geen auto besturen of machines gebruiken totdat de symptomen volledig verdwenen zijn.

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.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van abraxane:

Dit medische product bevat ongeveer 425 mg natrium per dosis Dit dient in overweging te worden genomen door patiënten die een zoutarm dieet volgen.

3. HOE WORDT ABRAXANE GEBRUIKT

Een arts of verpleegkundige dient abraxane in een ader via een intraveneuze druppelaar toe. De dosis die u krijgt is gebaseerd op uw lichaamsoppervlak en de resultaten van een bloedonderzoek. De gebruikelijke dosis is 260 mg/m² lichaamsoppervlak.

Hoe vaak krijg ik abraxane?

Abraxane wordt gewoonlijk om de drie weken gegeven.

Hoe lang duurt de intraveneuze toediening van het geneesmiddel?

Abraxane wordt over een periode van 30 minuten toegediend.

Mocht u nog vragen hebben over het gebruik van dit product, stel deze dan aan uw arts

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

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

De zeer vaak voorkomende bijwerkingen (gemeld bij ten minste 1 op 10 patiënten) zijn:

- Haarverlies
- Abnormale afname van het aantal neutrofielen in het bloed
- Afname in het aantal witte bloedcellen in het bloed
- Rode bloedceldeficiëntie
- Afname van het aantal lymfocyten in het bloed
- Effect van perifere zenuwen (pijn en verdoving)
- Pijn in een gewricht of gewrichten

- Pijn in de spieren
- Misselijkheid, diarree
- Braken
- Zwakte en vermoeidheid

De vaak voorkomende bijwerkingen (gemeld bij ten minste 1 op 100 patiënten) zijn:

- Huiduitslag, jeuk, droge huid, nagelaandoening
- Infectie, koorts, blozen
- Keel- of buikpijn
- Indigestie, abdominaal ongemak of constipatie
- Ademhalingsmoeilijkheden
- Verlies van eetlust, gewichtsverlies
- Botpijn, spierpijn
- Duizeligheid, verminderde spiercoördinatie of problemen met lezen
- Veranderingen in hartslag of -ritme
- Zwelling van slijmvliezen en weke delen, pijn in de mond of de tong, orale spruw
- Slaapproblemen

De niet vaak voorkomende bijwerkingen (gemeld bij ten minste 1 op 1000 patiënten) zijn:

- Verhoogde bloeddruk, gewichtstoename, verhoogde lactaatpiegel in het bloed, verminderde nierfunctie, verhoogde bloedsuiker, verhoogd fosfor in het bloed, verlaagde kaliumspiegel in het bloed
- Zenuwaandoening, afgenomen of ontbrekende reflexen, onwillekeurige bewegingen, zenuwpijn, gevoelsverlies, flauwvallen, duizeligheid bij het opstaan, pijnlijke gevoelloosheid of tintelingen, beven
- Geïrriteerde ogen, pijnlijke ogen, rode ogen, jeukende ogen, wazig of dubbel zien, gezichtsverlies of sterretjes zien
- Oorpijn, oorsuizen
- Hoesten met slijm, kortademigheid tijdens het wandelen of traplopen, verstopte neus, loopneus, droge neus, verminderde ademhalingsgeluiden, water in de long, stemverlies, ademhalingsproblemen
- Slikproblemen, gasvorming, droge mond, dunne ontlasting, maagzuur, maagkrampen, pijnlijke of gevoelige mond en 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, rode uitslag, jeukende uitslag, toegenomen zweten, nachtzweten, witte vlekken op de huid, minder haar, algemene jeuk, zweren, gezwollen gezicht
- Borstpijn, nekpijn, pijn in de lies, spierkrampen, pijn of zwakte, rugpijn, pijn in een arm of been
- Minder fosfor in het bloed, vochtretentie, laag albumine in het bloed, toegenomen dorst, minder calcium in het bloed, minder suiker in het bloed, minder natrium in het bloed
- Spruw, pijn en zwelling in de neus en keel, huidinfecties, infectie in de longen, infectie door de katheter, infectie, roodheid of zwelling op de plaats waar de naald in het lichaam is gestoken
- Blauwe plekken
- Pijn op de plaats van de tumor, afsterven van de tumor
- Lagere bloeddruk, lagere bloeddruk bij het opstaan, koude handen en voeten
- Pijn of zwaar gevoel op de borst, problemen bij het lopen, zwelling
- Allergische reactie
- verminderde leverfunctie, vergrote lever
- Pijn in de borst
- Rusteloosheid

De zeldzame bijwerkingen (gemeld bij ten minste 1 op 10.000 patiënten) zijn:

- Longinfectie
- Huidreactie op een ander middel na bestraling
- Bloedstolsel

Als uw bijverschijnselen ernstig van aard zijn of als u bijwerkingen hebt die niet in deze bijsluiter genoemd worden, dient u uw arts hiervan op de hoogte te stellen.

5. HOE BEWAART U ABRAXANE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik abraxane niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en de flacon na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Ongeopende flacons: houd de flacon in de buitenverpakking om hem tegen licht te beschermen.

Na de eerste reconstitutie dient de suspensie onmiddellijk te worden gebruikt. Als de suspensie niet onmiddellijk gebruikt wordt, kan hij maximaal 8 uur in een koelkast (2 °C – 8 °C) in de flacon worden bewaard, mits deze in de buitenverpakking bewaard wordt om hem tegen licht te beschermen.

De gereconstitueerde suspensie in de intraveneuze druppelinfuus kan maximaal 8 uur bewaard worden bij een temperatuur van maximaal 25 °C.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat abraxane

- Het werkzame bestanddeel is paclitaxel. Elke flacon bevat 100 mg paclitaxel.
- Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 5 mg paclitaxel.
- Het andere bestanddeel is humane albumine (dat natrium, natriumcaprylaat en N-acetyl DL tryptofanaat bevat).

Hoe ziet abraxane eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Abraxane is een wit tot geel poeder voor suspensie voor infusie dat verkrijgbaar is in glazen flacons met 100 mg paclitaxel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Abraxis BioScience Limited
West Forest Gate
Wellington Road
Wokingham
Berkshire
RG40 2AQ
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

Catalent UK Packaging Ltd
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton
BL5 3XX
Verenigd Koninkrijk

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

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

Instructies voor gebruik, hantering en verwijdering

Voorzorgsmaatregelen betreffende bereiden en toedienen:

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

Reconstitutie en toediening van het product

Abraxane dient te worden toegediend onder toezicht van een bevoegd oncoloog op afdelingen die gespecialiseerd zijn in de toediening van cytotoxische middelen.

Abraxane wordt geleverd als een steriel gelyofiliseerd poeder voor reconstitutie vóór gebruik. Na reconstitutie bevat elke ml suspensie 5 mg paclitaxel.

Injecteer met behulp van een steriele injectiespuit langzaam 20 ml 0,9% (9 mg/ml) gedurende minimaal 1 minuut natriumchlorideoplossing voor infusie in een flacon abraxane. De oplossing dient te worden gericht op de binnenwand van de flacon. De oplossing mag niet rechtstreeks op het poeder worden gespoten, aangezien dit tot schuimvorming leidt.

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

De gereconstitueerde suspensie dient melkachtig en homogeen te zijn zonder zichtbare neerslag. Indien neerslag of bezinking zichtbaar is, dient de flacon weer zachtjes te worden omgekeerd om voor volledige resuspensie te zorgen vóór gebruik. Er kan enige bezinking van de gereconstitueerde suspensie optreden. Volledige resuspensie dient verzekerd te worden door vóór gebruik zachtjes te schudden.

Gooi de gereconstitueerde suspensie weg als neerslag wordt waargenomen.

Bereken het exacte doseringsvolume van 5 mg/ml suspensie voor de patiënt en injecteer de gepaste hoeveelheid gereconstitueerde abraxane in een lege, steriele polyvinylchloride (pvc) infuuszak. Het gebruik van gespecialiseerde DEHP-vrije vloeistofzakken of toedieningssets is niet nodig voor de bereiding of toediening van abraxane-infusies. Er mogen geen inline-filters worden gebruikt.

Parenterale medische producten dienen visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring voorafgaand aan toediening als de oplossing en verpakking dat mogelijk maken.

Eventueel ongebruikt product of afvalmateriaal moet in overeenstemming met de plaatselijke verordeningen worden afgevoerd.

Stabiliteit

Ongeopende flacons abraxane zijn stabiel tot de aangegeven datum op de verpakking, mits de flacon in de buitenverpakking bewaard wordt zodat hij beschermd is tegen licht. Invriezen of bewaren in de koelkast heeft geen nadelige invloed op de stabiliteit van het product.

Stabiliteit van suspensie in de flacon na reconstitutie

Na de eerste reconstitutie dient de suspensie onmiddellijk in een infuuszak te worden gedaan.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is echter aangetoond gedurende 8 uur bij 2 °C - 8 °C in de oorspronkelijke doos en beschermd tegen fel licht.

Stabiliteit van de suspensie na reconstitutie in de infuuszak

Na reconstitutie dient de suspensie in de infuuszak onmiddellijk te worden gebruikt. Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is echter aangetoond gedurende 8 uur bij een temperatuur die niet hoger dan 25 °C is.