

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carboplatin Accord Healthcare 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg carboplatine

Elke flacon van 5 ml bevat 50 mg carboplatine

Elke flacon van 15 ml bevat 150 mg carboplatine

Elke flacon van 45 ml bevat 450 mg carboplatine

Elke flacon van 60 ml bevat 600 mg carboplatine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Een heldere, kleurloze tot iets vaalgele oplossing zonder neerslag

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Carboplatine wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

1. Ovariumcarcinoom van epitheliale oorsprong in een gevorderd stadium als:

(a) eerstelijnsbehandeling

(b) tweedelijnsbehandeling na het falen van andere behandelingsregimes.

2. Kleincellig longcarcinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering van carboplatine bij volwassenen met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 60 ml/min) die niet eerder zijn behandeld is 400 mg/m², toegediend door middel van een kortdurend infuus (15 – 60 minuten). Ook kan de Calvert-formule hieronder worden gebruikt om de dosering te bepalen:

Dosering (mg) = doel AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

Dosering (mg) = doel AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]			
Doel AUC	Geplande chemotherapie		Behandelingsstatus patiënt
5-7 mg/ml.min	Enkelvoudige carboplatine	behandeling met	Voorheen onbehandeld
4-6 mg/ml.min	Enkelvoudige	behandeling met	Voorheen behandeld

	carboplatine	
4-6mg/ml.min	Carboplatine plus cyclofosfamide	Voorheen onbehandeld

N.B.: Met de Calvert-formule wordt de totale dosis carboplatine berekend in mg, niet in mg/m².

De behandeling mag niet eerder worden herhaald dan vier weken na het voorgaande carboplatineregime en/of tot het aantal neutrofielen ten minste 2000/mm³ en het aantal trombocyten ten minste 100.000/mm³ bedraagt.

De aanvangsdosis moet worden gereduceerd met 20-25% voor patiënten met risicofactoren zoals een eerdere behandeling met myelosuppressieve middelen en een slechte *performance status* (ECOG – Zubrod 2-4 of Karnofsky lager dan 80).

Bepaling van het hematologische nadir door middel van wekelijkse bloedtellingen tijdens de eerste behandeling wordt aangeraden voor eventuele toekomstige dosisaanpassingen.

Naalden of intraveneuze toedieningssets die aluminium bevatten en die in contact kunnen komen met de carboplatine oplossing, dienen niet te worden gebruikt voor verdunning of toediening. Aluminium reageert met de carboplatine oplossing, waardoor een neerslag ontstaat en/of de werkzaamheid vermindert.

Voor bereiding en toediening moeten de veiligheidsmaatregelen voor gevaarlijke stoffen in acht worden genomen. De bereiding moet worden uitgevoerd door personeel dat opgeleid is voor veilig gebruik en men moet beschermende handschoenen, een gezichtsmasker en beschermende kleding dragen.

Verminderde nierfunctie: Bij patiënten met verminderde nierfunctie moet de dosis carboplatine worden verlaagd (gebruik de Calvert-formule) en de hematologische nadirs en de nierfunctie worden gevolgd.

Patiënten met een creatinineklaring van minder dan 60 ml/min hebben een verhoogd risico op ernstige myelosuppressie. De frequentie van ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie blijft ongeveer 25 % bij onderstaande aanbevolen doseringen:

Creatinineklaring bij aanvang	initiële dosis (dag 1)
41-59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16-40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van carboplatine bij patiënten met een creatinineklaring van 15 ml/min of lager om aanbevelingen te kunnen doen over de behandeling.

Alle bovenstaande doseringsaanbevelingen zijn van toepassing op de eerste behandelkuur. Daaropvolgende doseringen dienen aangepast te worden op basis van de verdraagbaarheid van de patiënt en een aanvaardbaar niveau van myelosuppressie.

Combinatietherapie:

Voor het optimale gebruik van carboplatine in combinatie met andere myelosuppressieve middelen dient de dosis te worden aangepast op geleide van het te gebruiken regime en doseringsschema.

Ouderen:

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is aanpassing van de carboplatinedosis aan de algemene conditie nodig tijdens de eerste en daaropvolgende behandelkuren.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van carboplatine bij kinderen en adolescenten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er zijn onvoldoende gegevens om een dosisaanbeveling voor pediatrische patiënten te ondersteunen.

Wijze van toediening

Carboplatine mag uitsluitend langs intraveneuze weg worden toegediend. Het product dient vóór infusie te worden verdund; zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Carboplatine is gecontraïndiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- patiënten met ernstige myelosuppressie
- patiënten met bestaande ernstige nierinsufficiëntie (met een creatinineklaring ≤ 30 ml per minuut), tenzij in het oordeel van de arts en de patiënt de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de risico's.
- patiënten met bloedende tumoren.
- gelijktijdig gebruik met het vaccin tegen gele koorts (zie rubriek 4.5).
- patiënten met een medische voorgeschiedenis van ernstige allergische reacties op andere platina-verbindingen.

Door de dosis aan te passen, kan het gebruik van carboplatine bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis mogelijk worden gemaakt (zie rubriek 4.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Carboplatine mag uitsluitend worden toegediend onder supervisie van een bevoegd arts die ervaring heeft met het gebruik van chemotherapeutische middelen. Voor de therapie en om mogelijke bijwerkingen onder controle te brengen dienen diagnostische en behandelingsfaciliteiten beschikbaar te zijn.

De perifere bloedtelling, neurologische controles en de nier- en leverfunctie moeten nauwgezet worden gevolgd. Voor de behandeling met carboplatine en wekelijks daarna dienen bloedtellingen te worden uitgevoerd. De behandeling moet worden stopgezet als er abnormale beenmergdepressie of een abnormale nier- of leverfunctie worden waargenomen.

Carboplatinekuren mogen over het algemeen niet vaker worden herhaald dan om de 4 weken om te zorgen dat het nadir in de bloedwaarden al is opgetreden en de bloedwaarden voldoende zijn hersteld.

Toxiciteit komt waarschijnlijk vaker voor, is ernstiger en duurt langer bij patiënten met uitgebreide voorafgaande behandeling met dit geneesmiddel of met cisplatine voor hun ziekte, met slechte *performance status* of bij oudere patiënten. De nierfunctie dient om deze reden voor, tijdens en na de behandeling met carboplatine te worden bepaald.

Hematologische toxiciteit

Leukopenie, neutropenie en trombocytopenie zijn dosisafhankelijk en dosisbeperkend. Tijdens de behandeling met carboplatine dient het perifere bloed te worden gevolgd. Zo wordt toxiciteit in de gaten gehouden en kan het nadir en het herstel van de hematologische parameters worden bepaald. Dit helpt bij het bepalen van dosisaanpassingen. Het gemiddelde nadir valt op dag 21 bij patiënten die een eenmalige carboplatine krijgen, en op dag 15 bij patiënten die carboplatine krijgen in combinatie met

andere chemotherapeutica. In het algemeen mogen enkelvoudige intermitterende kuren met carboplatine pas worden herhaald als de hoeveelheid leukocyten, neutrofielen en bloedplaatjes weer genormaliseerd zijn. Indien de gehalten onder 2000 cellen/mm³ dalen of de bloedplaatjes telling minder dan 100.000 cellen /mm³ zijn, dient uitstel van de carboplatinetherapie te worden overwogen tot herstel van het beenmerg zichtbaar is. Dit herstel duurt doorgaans 5 tot 6 weken. Transfusies en verlagingen van de aanbevolen dosis voor daaropvolgende behandeling kunnen noodzakelijk zijn.

Patiënten met een ernstige en aanhoudende myelosuppressie hebben een hoog risico op infectieuze complicaties inclusief die met een fatale afloop (zie rubriek 4.8.). Als een van deze gebeurtenissen optreedt, moet de carboplatine dosering worden onderbroken en moet dosisaanpassing of staking overwogen worden.

Myelosuppressie als gevolg van carboplatinebehandeling hangt nauw samen met de renale klaring van het geneesmiddel. Daarom kan bij patiënten met een abnormale nierfunctie, of die gelijktijdig behandeld worden met nefrotoxische geneesmiddelen, de myelosuppressie, vooral trombocytopenie, ernstiger zijn en langer aanhouden. Bij deze groep patiënten dienen de initiële doseringen carboplatine op de juiste wijze verlaagd te worden (zie rubriek 4.2) en moeten de effecten zorgvuldig gecontroleerd worden door middel van frequente bloedtellingen tussen de kuren in.

De effecten van myelosuppressie kunnen additief zijn aan die van gelijktijdige chemotherapie. Bij een combinatiebehandeling met andere myelosuppressieve behandelingen moeten zo nodig de dosering en timing worden aangepast om de additieve effecten tot een minimum te beperken.

Anemie treedt regelmatig op en is cumulatief, maar vereist zeer zelden een transfusie.

Hemolytische anemie met de aanwezigheid van serologische geneesmiddelgeïnduceerde antilichamen is waargenomen bij patiënten die behandeld worden met carboplatine. Deze gebeurtenis kan fataal zijn.

Neoplasma's, goedaardig, kwaadaardig en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Acute promyelocytische leukemie en myelodysplastisch syndroom (MDS) / acute myeloïde leukemie (AML) is gemeld jaren na de behandeling met carboplatine en andere antineoplastische behandelingen.

Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS)

Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) is een levensbedreigende bijwerking. Gebruik van carboplatine moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van microangiopathische hemolytische anemie, zoals een snel dalende hemoglobine waarde met gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serum bilirubine, serumcreatinine, bloedureumstikstof of LDH. Nierfalen is mogelijk irreversibel na stopzetting van de behandeling en dialyse kan noodzakelijk zijn.

Allergische reacties

Zoals met andere geneesmiddelen op basis van platina kunnen allergische reacties optreden die meestal tijdens de toediening voorkomen waardoor de toediening moet worden gestaakt. Patiënten moeten in deze gevallen nauwlettend worden opgevolgd en behandeld met gepaste symptomatische behandeling, inclusief antihistaminica, adrenaline en/of glucocorticoiden. Kruisreacties, die soms fataal zijn, zijn gemeld met alle platinaverbindingen (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.8).

Er zijn gevallen gemeld van overgevoeligheidsreacties die tot het syndroom van Kounis leiden (acute allergische coronaire arteriospasmen die een myocardinfarct tot gevolg kunnen hebben, zie rubriek 4.8).

Renale toxiciteit

Tijdens de behandeling met carboplatine kan een verslechtering van de nierfunctie optreden.

De incidentie en ernst van nefrotoxiciteit kan toenemen bij patiënten met een verminderde nierwerking voorafgaand aan behandeling met carboplatine. Het is niet duidelijk of een toepasselijk hydratatieprogramma deze bijwerkingen zou kunnen verhelpen. Het kan zijn dat de dosering gereduceerd dient te worden of de behandeling dient te worden stopgezet in het geval van ernstige veranderingen in de nierfunctietesten. Patiënten die eerder nefrotoxiciteit hebben gehad als gevolg van een therapie met cisplatine hebben meer kans op verminderde nierfunctie.

Veno-occlusieve leverziekte

Gevallen van veno-occlusieve leverziekte (sinusoïdaal obstructie syndroom) zijn gemeld, waarvan sommige met dodelijke afloop. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van abnormale leverfunctie of portale hypertensie die niet duidelijk het gevolg zijn van uitzaaiingen in de lever.

Tumorlysisyndroom (TLS)

In post-marketing ervaring is tumorlysisyndroom (TLS) gemeld bij patiënten na het gebruik van carboplatine alleen of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. Patiënten met een hoog risico op TLS, zoals patiënten met een hoog proliferatie snelheid, een hoge tumorlast, en een hoge gevoeligheid voor cytostatica, moeten nauwlettend worden gemonitord en gepaste voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden.

Neurotoxiciteit

Hoewel perifere neurologische toxiciteit doorgaans vaak voorkomt, licht van aard is, en zich beperkt tot paresthesie en een afname van de osteotendineuze reflexen, komt die vaker voor bij patiënten ouder dan 65 jaar en/of bij patiënten die eerder met cisplatine werden behandeld. Controles en neurologische onderzoeken moeten regelmatig worden uitgevoerd.

Visusstoornissen, met inbegrip van verlies van het gezichtsvermogen, zijn gemeld na het gebruik van carboplatine bij doses die hoger waren dan de doses die aanbevolen worden voor patiënten met een nierfunctiestoornis. Wanneer deze hoge doses worden gestaakt, blijkt het gezichtsvermogen binnen enkele weken volledig of in significante mate te herstellen.

Reversibel posterieur leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS)

Gevallen van reversibel posterieur leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS) zijn gemeld bij patiënten die carboplatine krijgen in combinatie met chemotherapie. RPLS is een zeldzame, zich snel ontwikkelende neurologische aandoening, reversibel na stopzetting van de behandeling en de aandoening kan bestaan uit een epileptische aanval, hoge bloeddruk, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen (zie rubriek 4.8). Diagnose van RPLS is gebaseerd op een bevestiging door beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Gebruik bij geriatrische patiënten

In onderzoek naar een combinatiebehandeling met carboplatine en cyclofosfamide hadden oudere patiënten die carboplatine kregen een grotere kans op het krijgen van ernstige trombocytopenie dan jongere patiënten. Aangezien bij ouderen de nierfunctie vaak verminderd is moet met de nierfunctie rekening worden gehouden bij het bepalen van de dosering.

Hoorfuncties

Tijdens de carboplatinebehandeling zijn gehoorstoornissen gemeld. De ototoxiciteit kan bij kinderen meer uitgesproken zijn en komt vaker voor bij patiënten die eerst met cisplatine zijn behandeld.

Audiogrammen moeten worden overwogen.

Bij pediatrische patiënten is uitgesteld gehoorverlies gemeld. Bij deze populatie wordt aanbevolen het gehoor gedurende lange tijd te controleren.

Overige

Toediening van levende of verzwakte levende vaccins aan patiënten met immunodeficiëntie als gevolg van chemotherapeutische stoffen zoals carboplatine, kan tot ernstige of fatale infecties leiden. Vaccinatie met een levend vaccin moet vermeden worden bij patiënten die carboplatine krijgen. Gedode of geïnactiveerde vaccins mogen wel gegeven worden, hoewel de respons op dergelijke vaccins verminderd kan zijn.

Tijdens de bereiding en toediening van carboplatine mag geen apparatuur worden gebruikt die aluminium bevat (zie rubriek 4.5).

De carcinogeniteit van carboplatine is niet onderzocht, maar er zijn carcinogene eigenschappen gerapporteerd van verbindingen met vergelijkbare mechanismen en mutageniteit.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Carboplatine kan een zwart precipitaat vormen wanneer het in contact komt met aluminium. Naalden, injectienaalden, katheters of intraveneuze toedieningssets die aluminium bevatten en die in contact kunnen komen met carboplatine, dienen niet te worden gebruikt voor verdunning of toediening van het geneesmiddel.

Vanwege het toegenomen risico van trombose bij tumoren wordt vaak behandeld met anticoagulantia. Door de sterke onderlinge variabiliteit tussen patiënten met betrekking tot de coagulabiliteit en de mogelijke interactie tussen orale anticoagulantia en chemotherapie tegen kanker moet de INR-controle vaker worden uitgevoerd, als besloten wordt om de patiënt met orale anticoagulantia te behandelen.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd

Gelekoortsvaccin: risico op gegeneraliseerde ziekte die fataal afloopt (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

- Verzwakte levende vaccins (behalve tegen gele koorts); Risico van systemische, mogelijk dodelijke ziekte. Dit risico is verhoogd bij patiënten die al een immunodeficiëntie hebben door hun onderliggende aandoening. Gebruik een geïnactiveerd vaccin wanneer dit beschikbaar is (poliomyelitis).
- Fenytoïne, fosfenytoïne: Risico op exacerbatie van convulsies (vanwege een verminderde opname van fenytoïne in het spijsverteringsstelsel veroorzaakt door het cytotoxische geneesmiddel), of risico op versterking van de toxiciteit of verlies van werkzaamheid van het cytotoxische geneesmiddel (vanwege een versterkt levermetabolisme veroorzaakt door fenytoïne).

Gelijktijdig gebruik dat zorgvuldig overwogen moet worden

- Cyclosporine (en door extrapolatie tacrolimus en sirolimus): overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.
- Gelijktijdige behandeling met nefrotoxische of ototoxische middelen zoals aminoglycosiden, vancomycine, capreomycine en diuretica kan de toxiciteit verhogen of verergeren, met name bij patiënten met nierfalen, als gevolg van door carboplatine geïnduceerde veranderingen in de renale klaring.

- Lisdiuretica: Carboplatine moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met lisdiuretica als gevolg van de cumulatieve nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.

Bij een combinatiebehandeling met andere myelosuppressieve behandelingen moeten zonodig de dosering en timing worden aangepast om de additieve myelosuppressieve effecten tot een minimum te beperken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om te voorkomen dat ze zwanger worden terwijl ze carboplatine krijgen en om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met carboplatine en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis.

Mannen van seksueel volwassen leeftijd die met carboplatine worden behandeld, wordt geadviseerd effectieve anticonceptiemaatregelen te nemen en geen kind te verwekken tijdens de behandeling en tot 3 maanden daarna.

Zwangerschap

Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Er wordt vermoed dat carboplatine ernstige geboortefwijkingen veroorzaakt wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend (zie rubriek 5.3).

Zowel mannen als vrouwen die carboplatine krijgen, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico op nadelige effecten op de voortplanting (zie rubriek 5.3). Carboplatine mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met carboplatine vereist.

Borstvoeding

Carboplatine en zijn actieve metabolieten zijn aangetroffen in de moedermelk van behandelde moeders. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na de laatste dosis of moet de behandeling worden gestaakt, rekening houdend met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid

De mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kan worden beïnvloed door behandeling met carboplatine. Zowel mannen als vrouwen moeten vóór de behandeling met carboplatine advies inwinnen over het behoud van de vruchtbaarheid.

Bij patiënten die antineoplastische therapie krijgen, kan gonadale suppressie resulterend in amenorroe of azoöspermie optreden. Patiënten die carboplatine krijgen, moeten voor dit risico worden gewaarschuwd. Deze effecten lijken verband te houden met de dosis en de duur van de behandeling en kunnen onomkeerbaar zijn. Het voorspellen van de mate van testiculaire of ovariële functionele stoornissen wordt bemoeilijkt door het algemene gebruik van combinaties van verschillende antineoplastische middelen, wat het moeilijk maakt om de effecten van individuele middelen te beoordelen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Carboplatine kan echter misselijkheid, braken, afwijkingen van het gezichtsvermogen en ototoxiciteit veroorzaken; daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd over de mogelijke invloed van deze gebeurtenissen op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen die werden gemeld, is gebaseerd op een cumulatieve database van 1893 patiënten die een enkele carboplatine injectie kregen en op postmarketingervaring.

De lijst is gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse, voorkeursterm volgens MedDRA en frequentie waarbij de volgende categorieën voor de frequentie worden gebruikt:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($> 1/100, < 1/10$)

soms ($> 1/1000, < 1/100$)

zelden ($> 1/10.000, < 1/1000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Systeem / orgaanklasse	Frequentie	MedDRA-term
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Secundaire maligniteit als gevolg van de behandeling
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infecties*
	Niet bekend	Pneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen ^a	Zeer vaak	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, anemie
	Vaak	Bloeding*
	Niet bekend	Beenmergfalen, hemolytisch-uremisch syndroom (HUS), febriële neutropenie, hemolytische anemie ^a **
Immuunsysteemaandoeningen ^a	Vaak	Overgevoeligheid, anafylactoïde reactie
	Zelden	Angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen ^a	Niet bekend	Dehydratie, anorexie, tumorlyssyndroom, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Perifere neuropathie ^a , paresthesie ^a , verminderde osteotendineuze reflexen ^a , sensorische stoornis ^a , dysgeusie
	Niet bekend	Cerebrovasculair accident* Reversibel posterieur leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS) ^a , encefalopathie
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornis (waaronder zeldzame gevallen van gezichtsverlies) ^a
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Ototoxiciteit ^a

Hartaandoeningen	Vaak	Cardiovasculaire aandoeningen*
	Niet bekend	Hartfalen*, syndroom van Kounis, (vasospastische allergische angina)
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Embolie*, hypertensie, hypotensie
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	veno-occlusieve aandoening** a
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Ademhalingsstoornis, interstitiële longaandoening, bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken ^a , misselijkheid ^a , buikpijn
	Vaak	Diarree, obstipatie, slijmvlies-aandoening
	Niet bekend	Stomatitis, pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecia, huidaandoening
	Zelden	Exfoliatieve dermatitis
	Niet bekend	Urticaria, huiduitslag, erytheem, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Skeletspieraandoening
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urogenitale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Asthenie
	Niet bekend	necrose op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, extravasatie op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, malaise
Onderzoeken	Zeer vaak	Verminderde renale creatinineklaring, verhoogd bloedureum, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogd aspartaataminotransferase, abnormale leverfunctietest, verlaagd bloedsodium, verlaagd bloedkalium, verlaagd bloedcalcium, verlaagd bloedmagnesium.
	Vaak	Verhoogd bilirubine, verhoogd creatinine in het bloed, verhoogd urinezuur in het bloed

*Fataal bij < 1%, fatale cardiovasculaire voorvallen bij < 1% inclusief hartfalen, embolie en cerebrovasculair accident gecombineerd.

** Inclusief fatale gebeurtenissen

^a Zie paragraaf 4.4

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Myelosuppressie is de dosisbeperkende toxiciteit van carboplatine. Bij patiënten met normale uitgangswaarden komt bij 25% van de patiënten trombocytopenie voor met aantallen bloedplaatjes $<50.000/\text{mm}^3$, 18% van de patiënten krijgt neutropenie met granulocyten $<1000/\text{mm}^3$, en 14% krijgt leukopenie met witte bloedcellen $<2000/\text{mm}^3$. Het nadir treedt meestal op dag 21 op. De myelosuppressie kan verergeren door combinatie van carboplatine met andere myelosuppressieve middelen of behandelingen.

De myelotoxiciteit is ernstiger bij eerder behandelde patiënten, vooral bij degenen die eerder cisplatine kregen, en bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een slechte performance status zijn ook toegenomen leukopenie en trombocytopenie opgetreden. Hoewel deze effecten meestal reversibel zijn, hebben ze geleid tot infectieuze en bloederige complicaties bij resp. 4% en 5% van de patiënten die carboplatine kregen. Bij minder dan 1% van de patiënten leidde dit tot de dood.

Bij 15% van de patiënten met normale uitgangswaarden is anemie gemeld, met hemoglobinewaarden $<8\text{g/dl}$. De incidentie van anemie wordt verhoogd naarmate de blootstelling aan carboplatine toeneemt.

Myelosuppressie kan ernstiger en langduriger zijn bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, patiënten met uitgebreide voorafgaande behandelingen, patiënten met een slechte algemene conditie en patiënten boven de 65 jaar.

Bij maximaal getolereerde doseringen van carboplatine, toegediend als monotherapie, komt trombocytopenie voor met een nadir trombocytentelling van minder dan $50 \times 10^9/\text{l}$, bij ongeveer een derde van de patiënten. De nadir treedt gewoonlijk op tussen dag 14 en dag 21, met een herstel binnen 35 dagen na het begin van de therapie.

Leukopenie kwam ook voor in ongeveer 20% van de patiënten, maar het herstel van de nadir (dag 14-28) kan langzamer zijn en vindt normaal binnen 42 dagen na aanvang van de behandeling plaats. Neutropenie met granulocytentellingen van minder dan $1 \times 10^9/\text{l}$ komt in ongeveer een vijfde van de patiënten voor. Anemie met hemoglobinewaarden van minder dan $9,5 \text{ mg}/100\text{ml}$ werd waargenomen bij 48% van de patiënten met normale ondergrenswaarden.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Secundaire acute maligniteiten zijn gemeld na combinatiebehandelingen van cytostatica die carboplatine bevatten.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden: Longfibrose, dat zich manifesteert door spanning op de borst en kortademigheid. Hierop dient te worden gelet als overgevoeligheid van de longen wordt uitgesloten (zie Algemene aandoeningen hieronder).

Maagdarmstelselaandoeningen

Braken treedt op bij 65% van de patiënten; bij een derde van hen in ernstige vorm. Bij nog eens 15% treedt misselijkheid op. Eerder behandelde patiënten (vooral patiënten die eerder cisplatine kregen) lijken meer kans te hebben op braken. Misselijkheid en braken treden doorgaans na 6 tot 12 uur na toediening van carboplatine op en worden met antiemetica gemakkelijk onder controle gehouden of voorkomen en verdwijnen binnen 24 uur. De kans op braken is groter als carboplatine in combinatie met andere emetogene middelen wordt toegediend.

De andere maagdarmklachten zijn pijn bij 8% van de patiënten, diarree en obstipatie bij 6%. Kramp is ook gemeld.

Zenuwstelselaandoeningen

Perifere neuropathie (hoofdzakelijk paresthesieën en afname van osteotendineuze reflexen) kwam voor bij 4% van de patiënten die carboplatine toegediend kregen. Patiënten ouder dan 65 jaar en

patiënten die al eerder met cisplatine werden behandeld evenals diegenen die langdurig met carboplatine werden behandeld, blijken een groter risico te lopen.

Klinische significante sensorische stoornissen (d.w.z. visusstoornissen en smaakveranderingen) kwamen bij 1% van de patiënten voor.

De algemene frequentie van neurologische bijwerkingen blijkt hoger te zijn bij patiënten die een combinatiebehandeling met carboplatine krijgen. Dit kan ook verband houden met de langere cumulatieve blootstelling. Paresthesieën die vóór de behandeling aanwezig waren, met name als ze werden veroorzaakt door cisplatine, kunnen aanhouden of erger worden tijdens de behandeling met carboplatine (zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Visusstoornissen met inbegrip van gezichtsverlies zijn vaak in verband gebracht met een behandeling met een hoge dosis bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer vaak: Bij 15% van de patiënten werd een subklinische vermindering van de gehoorscherpthe in de hoge frequenties (4000-8000 Hz) waargenomen. Er zijn zeer zeldzame gevallen van hypoacusie gemeld.

Vaak:

Tinnitus werd ook vaak gemeld. Gehoorverlies als gevolg van therapie met cisplatine kan aanleiding geven tot blijvende of ernstigere symptomen. Als carboplatine wordt toegediend in hogere doses dan aanbevolen, is net als bij andere ototoxische middelen bij pediatrische patiënten klinisch significant gehoorverlies gemeld.

Lever- en galaandoeningen

Er werd een verandering van de leverfunctie waargenomen bij patiënten met normale uitgangswaarden, inclusief een verhoging van totaal bilirubine bij 5% van de patiënten, van SGOT bij 15%, en van alkalisch fosfatase bij 24%. Deze veranderingen waren meestal licht van aard en reversibel bij ongeveer de helft van de patiënten.

Bij een beperkt aantal patiënten die zeer hoge doses carboplatine hadden gekregen en autologe beenmergtransplantaties hadden ondergaan werd een ernstige toename van de leverfunctieparameters gemeld.

Er waren gevallen van acute fulminante levercelnecrose na toediening van carboplatine in een hoge dosering.

Zeer vaak: De alkalische fosfatasespiegel is vaker verhoogd dan SGOT, SGPT of totaal bilirubine. De meeste van deze afwijkingen verdwijnen spontaan tijdens de behandeling.

Zelden: Ernstige leverfunctiestoornissen (waaronder acute levernecrose) zijn gemeld na toediening van carboplatinedoseringen die hoger zijn dan aanbevolen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Bij toediening in de gebruikelijke doseringen ontstond soms een abnormale nierfunctie, ondanks het feit dat carboplatine werd toegediend zonder hydratatie met grote hoeveelheden vocht en/of geforceerde diurese. Bij 6% van de patiënten treedt een verhoogd serumcreatinine op, bij 14% een verhoogd bloedureumstikstof en bij 5% een verhoogd urinezuurgehalte. Deze verhogingen zijn meestal licht van aard en reversibel bij ongeveer de helft van de patiënten. De creatinineklaring blijkt de gevoeligste nierfunctiefactor te zijn bij patiënten die carboplatine krijgen. 27% van de patiënten met een uitgangswaarde van 60 ml/min of hoger, ervaart een verminderde creatinineklaring tijdens de

behandeling met carboplatine. Patiënten die eerder nefrotoxiciteit hebben gehad als gevolg van een therapie met cisplatine hebben meer kans op verminderde nierfunctie.

Zeer vaak: Nefrotoxiciteit is gewoonlijk niet dosisbeperkend bij patiënten die met carboplatine worden behandeld. Verder zijn er ook geen voorzorgsmaatregelen vereist zoals hydratatie met grote vloeistofvolumes of geforceerde diurese.

Vaak: Een verminderde nierwerking, gedefinieerd door een daling van de creatinineklaring onder 60 ml/min.

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylaxieachtige reacties, soms met fatale afloop, komen mogelijk het vaakst voor in de minuten na injectie van het product: oedeem van het gezicht, dyspnoe, tachycardie, lage bloeddruk, urticaria, anafylactische shock, bronchospasme.

Koorts zonder duidelijke oorzaak is ook gemeld.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Erythemateuze rash, koorts en pruritus zijn gemeld. Deze reacties kwamen overeen met reacties die na behandeling met cisplatine voorkwamen, maar in een paar gevallen was er geen kruisreactiviteit.

Onderzoeken

Bij resp. 29%, 20%, 22% en 29% van de patiënten ontstaat een verlaagd natrium-, kalium-, calcium- en magnesiumgehalte. Er zijn met name gevallen van vroege hyponatriëmie gemeld. De verlagingen van de elektrolyten zijn gering en herstellen meestal zonder enige klinische symptomen.

Hartaandoeningen

Geïsoleerde gevallen van cardiovasculaire incidenten (hartinsufficiëntie, embolie) alsook geïsoleerde gevallen van cerebrovasculaire accidenten werden gemeld.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Er zijn reacties op de toedieningsplaats gemeld (branderigheid, pijn, roodheid, zwelling, urticaria, en necrose in verband met extravasatie).

Soms zijn koorts, koude rillingen en mucositis waargenomen.

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tijdens klinische onderzoeken is er geen overdosering opgetreden.

Symptomen:

Symptomen kunnen omvatten: myelospressie, vermindering van de renale, hepatische en auditieve functie. Er zijn meldingen van doses tot 1600 mg/m², waarbij patiënten

zich ernstig ziek voelden en diarree en alopecia kregen. Het gebruik van hogere dan aanbevolen doses carboplatine is in verband gebracht met gezichtsverlies (zie rubriek 4.4).

Behandeling:

Er is geen antidotum bekend voor overdosering met carboplatine. Indien nodig moet de patiënt ondersteunende behandeling krijgen voor myelosuppressie en voor vermindering van de renale, hepatische en auditieve functie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplasticum, platinaverbindingen

ATC-code: L01X A02

Carboplatine verstoort evenals cisplatine de kruisverbindingen binnen en tussen DNA strengen in de cellen die aan het geneesmiddel worden blootgesteld. DNA-reactiviteit houdt verband met cytotoxiciteit.

Pediatrische patiënten

de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na humane toediening van carboplatine bestaan er lineaire correlaties tussen de dosis en plasmaconcentraties van volledig en vrij ultrafilterbaar platina. De curve van de locatie onder plasmaconcentratie versus de tijd voor volledig platina vertoont een lineaire correlatie met de dosis bij een creatinineklaring ≥ 60 ml/min.

Herhaaldelijke dosering gedurende vier opeenvolgende dagen resulteerde niet in een platina-accumulatie in het plasma.

Absorptie

Na een 1-uur durende infusie (20-520 mg/m²) namen de plasmaspiegels van totaal platina en vrij (ultrafilterbaar) platina volgens eersteordekinetiek bifasisch af. De halfwaardetijd van de initiële fase (t alfa) voor vrij platinum is ongeveer 90 minuten, en die van de latere fase (t bèta) ongeveer 6 uur. In de eerste 4 uur na toediening is al het vrije platina aanwezig in de vorm van carboplatine.

Distributie

85-89% van de carboplatinedosis was eiwitgebonden binnen 24 uur na toediening, hoewel tijdens de eerste 4 uur slechts 29% van de dosis eiwitgebonden is. Voor patiënten met een slechte nierfunctie kan het nodig zijn de dosis aan te passen vanwege de veranderde farmacokinetiek van carboplatine.

Eliminatie

Carboplatine wordt primair uitgescheiden in urine via glomerulaire filtratie, met het terugwinnen van 65% van de dosis binnen 24 uur. Het grootste deel van het geneesmiddel wordt binnen de eerste 6 uur uitgescheiden. Ongeveer 32% van een toegediende dosis carboplatine wordt onveranderd uitgescheiden.

Bij pediatrie patiënten worden variaties in carboplatineklaring gemeld van 3 tot 4 maal deze waarden. Bij volwassenen blijkt uit gegevens uit de literatuur dat de nierfunctie zou kunnen bijdragen aan de variatie in carboplatineklaring.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit onderzoek is gebleken dat carboplatine in ratten embryotoxisch en teratogeen is (zie rubriek 4.6). Het is mutageen *in vivo* en *in vitro*. Hoewel het potentiële carcinogene effect van carboplatine nog niet is onderzocht, is gebleken dat producten met soortgelijke werkingsmechanismen en mutageniciteit carcinogeen zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Carboplatine kan een zwart precipitaat vormen wanneer het in contact komt met aluminium. Naalden, injectienaalden, katheters of intraveneuze toedieningssets die aluminium bevatten en die in contact kunnen komen met carboplatine, dienen niet te worden gebruikt voor verdunning of toediening van carboplatine. Het precipitaat kan ook de antineoplastische werking verminderen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:

2 jaar

Na verdunning

In gebruik: De chemische en fysische stabiliteit na verdunning is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur en gedurende 30 uur bij 2-8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2-8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaar de flacon in de kartonnen verpakking om de vloeistof te beschermen tegen licht.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Carboplatine Accord Healthcare is verkrijgbaar in een amberkleurige glazen flacon (type I) van 5 ml / 15 ml / 50 ml / 100 ml met daarin respectievelijk 5 ml / 15 ml / 45 ml / 60 ml concentraat voor oplossing. De injectieflacons zijn afgesloten met een grijze chloorbutyl- of gesiliconiseerde rubberen stop met een aluminium flip-off-sluiting.

1 glazen flacon enkelvoudig verpakt

Flacon van 5 ml met daarin 50 mg carboplatine, 10 mg/ml.

Flacon van 15 ml met daarin 150 mg carboplatine, 10 mg/ml.

Flacon van 50 ml met daarin 450 mg carboplatine, 10 mg/ml.

Flacon van 100 ml met daarin 600 mg carboplatine, 10 mg/ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering

Dit product is slechts bedoeld voor eenmalig gebruik.

Besmetting

Als carboplatine in contact komt met de ogen of de huid, dient u deze met een ruime hoeveelheid water of normale fysiologische zoutoplossing grondig te spoelen. Een brandend gevoel van de huid is van voorbijgaande aard en kan worden behandeld met een neutrale crème. Raadpleeg bij contact met de ogen een arts.

Afvalverwerking

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Verdunning

Vóór infusie dient dit product te worden verdund met 5% (50 mg/ml) dextrose-oplossing of 0,9% (9 mg/ml) NaCl tot een minimale concentratie van 0,5 mg/ml.

Richtlijnen voor het veilig omgaan met antineoplastica:

- 1 Carboplatine dient alleen te worden bereid voor toediening door personeel dat training heeft ondergaan in het veilig omgaan met chemotherapeutische middelen.
- 2 Dit dient alleen te worden uitgevoerd in de daarvoor bestemde ruimte.
- 3 Draag adequate beschermende handschoenen.
- 4 Er dienen voorzorgsmaatregelen te worden getroffen om te voorkomen dat het product in contact kan komen met de ogen. Als het product in contact komt met de ogen, dient u de ogen te spoelen met water en/of fysiologische zoutoplossing.
- 5 Zwanger personeel dient niet om te gaan met cytotoxische agentia.
- 6 De juiste voorzorgsmaatregelen dienen te worden getroffen bij de afvalverwerking van items (injectienaalden, naalden enz.) die zijn gebruikt voor de reconstitutie van cytotoxische agentia. Restanten van het materiaal en de injectievloeistof kunnen worden verwijderd door ze in dubbel afgesloten polytheen zakken te doen en dan op een temperatuur van 1000 °C te verbranden. Vloeibaar afval kan worden weggespoeld met grote hoeveelheden water.
- 7 Het werkoppervlak dient te worden bedekt met disposabel, absorberend papier voorzien van een plastic laag.
- 8 Gebruik Luer-Lock-aansluitingen op alle injectienaalden en toedieningssets. Naalden met een groot lumen worden aanbevolen om de druk en de potentiële vorming van aërosols te minimaliseren. De incidentie van aërosols kan ook worden gereduceerd door het gebruik van een ontluchtingsnaald.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

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

5 ml: BE340392
15 ml: BE340401
45 ml: BE340417
60 ml: BE421811

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/09/2009
Datum van laatste verlenging: 08/02/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2024