

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carboplatinum Hikma Farmacêutica 50 mg Concentraat voor oplossing voor infusie
Carboplatinum Hikma Farmacêutica 150 mg Concentraat voor oplossing voor infusie
Carboplatinum Hikma Farmacêutica 450 mg Concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van Carboplatinum Hikma Farmacêutica 50 mg, 150 mg of 450 mg Concentraat voor oplossing voor infusie bevat respectievelijk 50 mg, 150 mg of 450 mg carboplatine, in een concentratie van 10 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie: de oplossing is hypotoon en bevat geen bewaarmiddelen.

Wijze van toediening: intraveneuze weg (IV).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Carboplatine is geïndiceerd bij de behandeling van vergevorderd ovariumcarcinoom van epitheliale oorsprong als a) eerstelijns therapie of als b) tweedelijns therapie, na falen van andere behandelingen. Carboplatine is ook geïndiceerd bij de behandeling van kleincellig longcarcinoom en hoofd- en halsepitheliomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Carboplatine is alleen geschikt voor intraveneuze toediening.

De aanbevolen dosering van carboplatine oplossing voor injectie als monotherapie bij vooraf onbehandelde volwassen patiënten met een normale nierfunctie is 400 mg/m^2 in de vorm van een infuus van 15 à 60 minuten. De behandeling mag niet eerder worden herhaald dan vier weken na de voorgaande toediening van carboplatine injectieoplossing en/of tot het aantal neutrofielen ten minste 2000 cellen/mm^3 en het aantal trombocyten ten minste $100.000 \text{ cellen/mm}^3$ bedraagt. Het aantal kuren zal worden bepaald in functie van het klinische resultaat en van de toestand van de patiënt.

Een initiële dosisreductie van 20-25% wordt aanbevolen voor de patiënten met risicofactoren als een eerdere behandeling met myelosuppressieve middelen en een algemeen slechte conditie (ECOG-Zubrod 2-4 of Karnofsky lager dan 80) (zie rubriek 4.4).

Om de dosis voor de volgende cycli te kunnen aanpassen, wordt de bepaling aanbevolen van het hematologische nadir door wekelijkse telling van de bloedcellen tijdens de eerste behandelingscyclus met carboplatine oplossing voor injectie.

Naalden of intraveneuze sets die aluminiumhoudende onderdelen die gemakkelijk in aanraking komen met carboplatine oplossing voor injectie, mogen niet worden gebruikt voor de bereiding of de toediening. Aluminium reageert met carboplatine oplossing voor injectie, waardoor neerslag wordt gevormd en/of de kracht van het geneesmiddel wordt verminderd.

De veiligheidsmaatregelen voor de bereiding en toediening van gevaarlijke stoffen moeten worden gerespecteerd. De bereiding moet worden uitgevoerd door beroepsbeoefenaars opgeleid in het veilig gebruik van deze middelen. Zij moeten beschermende handschoenen, een gezichtsmasker en beschermende kleding dragen.

Verminderde nierfunctie :

Een aanpassing van de dosering is noodzakelijk, hoofdzakelijk via een nauwgezet volgen van de hematologische formules en de nierfunctie.

Bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 60 ml/min is het risico groter dat er een ernstige myelosuppressie optreedt. De frequentie van ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie is gehandhaafd bij ongeveer 25% van de volgende aanbevolen doseringen:

Uitgangswaarden creatineklaring	Aanvangsdosis (dag 1)
41-59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16-40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Er bestaan onvoldoende gegevens over het gebruik van carboplatine-injectie bij patiënten met een creatinineklaring van 15 ml/min of minder om aanbevelingen te kunnen geven voor een behandeling.

Alle hierboven vermelde doseringsaanbevelingen zijn van toepassing op de eerste behandelingskuur. Daaropvolgende doseringen moeten worden aangepast aan de verdraagbaarheid door de patiënt en een aanvaardbaar niveau voor myelosuppressie.

Combinatietherapie:

Om het gebruik van carboplatine oplossing voor injectie te optimaliseren in combinatie met andere myelosuppressieve middelen zijn dosisaanpassingen noodzakelijk al naargelang de combinatie en het toegepaste toedieningsschema.

Pediatrische patiënten:

De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om een doseringsadvies voor pediatrische patiënten te geven.

Ouderen:

Bij patiënten ouder dan 65 jaar zal de dosis van carboplatine worden aangepast aan de algemene toestand van de patiënt tijdens de eerste behandelingscyclus en de volgende cycli. Teneinde de eerstvolgende dosis te kunnen aanpassen, moet men tijdens de eerste kuren carboplatine elke week de hematologische formules evalueren.

Andere berekeningswijze van de dosering:

De dosis carboplatine kan berekend worden aan de hand van een mathematische formule, waarbij rekening wordt gehouden met de toestand van de nierfunctie van de patiënt of van de nierfunctie en de gewenste plaatjesgrenswaarde.

In tegenstelling tot de empirische bepaling op basis van het lichaamsoppervlak, kunnen, door gebruik te maken van deze formule, de individuele schommelingen van de nierfunctie gecompenseerd worden zodat hetzij een onderdosering (bij patiënten met een betere dan normale nierfunctie), hetzij een overdosering bij de patiënten met een gestoorde nierfunctie vermeden wordt. De berekeningsformule van Calvert berust op de glomerulaire filtratiesnelheid (GFS) (in ml/min.) en de oppervlakte onder de curve (AUC) in functie van de tijd: Dosis (in mg) = oppervlakte onder de curve x (GFS + 25).

Opmerking: de formule van Calvert geeft een totale dosis carboplatine berekend in mg en niet in mg/m².

Beoogd AUC (=oppervlakte onder de curve)	Therapeutisch schema	Voorbehandeling
5 – 7 mg/ml x min	monotherapie met carboplatine	neen
4 – 6 mg/ml x min	monotherapie met carboplatine	ja
4 – 6 mg/ml x min	carboplatine + cyclofosfamide	neen

Bij de patiënten die voordien een zware chemotherapie gevolgd hebben en aan wie men carboplatine als monotherapie wenst toe te dienen, dient de berekeningsformule van Egorin gebruikt te worden:

$$\text{Dosis (in mg/m}^2\text{)} = 0,091 \left(\frac{\text{creatinineklaring in ml/min}}{\text{lichaamsoppervlak in m}^2} \right) \left\{ \left(\frac{\text{aantal plaatjes} - \text{gewenst minimum}}{\text{aantal plaatjes voor de behandeling}} \times 100 \right) - 17 \right\} + 86$$

Zware chemotherapie definiëren wij als een behandeling bestaande uit één van de volgende therapieschema's: mitomycine C, nitrosurea, cyclofosfamide en cisplatine, combinatie van vijf of meer verschillende chemotherapeutische middelen; radiotherapie = 4500 rads afgegeven aan een bestralingsveld van ten hoogste 20 cm x 20 cm of afgegeven aan meerdere velden.

Wijze van toediening

Wijze van toediening: intraveneus (IV).

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

4.3 Contra-indicaties

De behandeling met carboplatine injectieoplossing is tegenaangewezen in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere platinumhoudende verbindingen (bijv. voor cisplatine).
- patiënten met reeds bestaande ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml per minuut) tenzij volgens de arts en de patiënt de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de risico's.
- patiënten met ernstige myelosuppressie.
- patiënten met bloedende tumoren (ernstige bloeding).
- gelijktijdige toediening van gelekoortsvaccin (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Carboplatine oplossing voor injectie mag uitsluitend worden gebruikt door artsen met ervaring in het gebruik van chemotherapeutische geneesmiddelen. Er moeten regelmatig bloedceltellingen en nier- en leverfunctietests worden uitgevoerd en het gebruik van het geneesmiddel moet worden onderbroken bij een abnormale onderdrukking van het beenmerg of een afwijkende nier- of leverfunctie.

Geschikte diagnosemiddelen en een geschikte infrastructuur moeten voorhanden zijn om een optimale behandeling toe te passen en complicaties het hoofd te bieden. Een strenge controle van de hematologische waarden en de nierfunctietesten moet worden verricht, in het bijzonder wanneer het

geneesmiddel met hoge dosissen wordt toegediend. Carboplatine is een zeer toxisch geneesmiddel met een nauwe therapeutische index; er is bijgevolg veel kans dat het therapeutisch effect met een bepaalde toxiciteit gepaard gaat. Het is aanbevolen hematologische onderzoeken te verrichten bij het begin van de behandeling en ze iedere week te herhalen. Dit zal toelaten de volgende dosissen aan te passen. Een neurologisch onderzoek moet ook regelmatig worden verricht.

Hematologische toxiciteit:

Leukopenie, neutropenie en trombocytopenie zijn dosisafhankelijk en dosislimiterend. Tijdens een behandeling met carboplatine oplossing voor injectie moeten in geval van toxiciteit regelmatig de aantallen cellen in het perifere bloed worden gecontroleerd, totdat de aantallen zich weer hebben genormaliseerd. De mediane dag van het optreden van het nadir is dag 21 bij patiënten met carboplatine oplossing voor injectie als monotherapie en dag 15 bij patiënten die carboplatine oplossing voor injectie in combinatie met andere chemotherapeutische middelen krijgen. Over het algemeen mogen intermitterende monotherapieën met carboplatine oplossing voor injectie niet worden herhaald voordat de aantallen leukocyten, neutrofielen en bloedplaatjes zich weer hebben genormaliseerd. De behandeling mag niet eerder worden herhaald dan ten minste 4 weken na de voorgaande toediening van carboplatine oplossing voor injectie en/of tot het aantal neutrofielen ten minste 2000 cellen/mm³ en het aantal trombocyten ten minste 100.000 cellen/mm³ bedraagt.

Anemie komt vaak voor en is cumulatief, maar vereist zelden een transfusie. Zelfs indien in de aanbevolen dosissen van het geneesmiddel de bloedtoxiciteit van carboplatine doorgaans matig en omkeerbaar is, kan er zich een ernstigere myelosuppressie voordoen bij patiënten die al eerder een behandeling (vooral met cisplatine) en/of gelijktijdige radiotherapie hebben gehad en/of bij patiënten met nierinsufficiëntie. In deze patiëntengroepen moeten de initiële dosissen carboplatine oplossing voor injectie bijgevolg worden verlaagd (zie rubriek 4.2) en de effecten zorgvuldig gecontroleerd door middel van frequente bloedcelltellingen tussen de behandelingscycli. Carboplatine oplossing voor injectie in combinatie met andere vormen van myelosuppressieve behandelingen moet wat de dosissen en de timing betreft zeer zorgvuldig worden gepland om de additieve effecten tot een minimum te beperken.

Beenmergonderdrukkende effecten kunnen bijkomend optreden naast de effecten door gelijktijdige chemotherapie. Patiënten met ernstige en aanhoudende beenmergonderdrukking lopen een hoog risico op infectiegerelateerde complicaties waaronder fatale afloop (zie rubriek 4.8). Indien een van deze voorvallen optreedt, moet de behandeling met carboplatine onmiddellijk worden onderbroken.

Bij de patiënten van wie de bloedplaatjes- en neutrofielentellingen respectievelijk boven 100 000 en 2000/mm³ liggen, mag de dosis van carboplatine verhoogd worden met 25%. Dosissen hoger dan 125% van de aanvangsdosis worden echter afgeraden. Bij de patiënten van wie de bloedplaatjes- en neutrofielentellingen schommelen tussen respectievelijk 100 000 en 50 000 en tussen 2000 en 500/mm³, zijn doseringsaanpassingen niet nodig. Voor de patiënten met een matige tot ernstige bloedtoxiciteit (m.a.w. bloedplaatjes- en neutrofielentellingen van respectievelijk minder dan 50 000 en 500/mm³), dient men een doseringsvermindering van 25% te overwegen, om het even of het therapieschema uit één enkel geneesmiddel of een combinatie van geneesmiddelen bestaat. Een alternatief voor de doseringsvermindering bestaat erin de toediening van de volledige therapeutische dosis van het geneesmiddel uit te stellen tot het herstel van de neutrofielen- en bloedplaatjestellingen (respectievelijk tot waarden van \geq 2000/mm³ en 100 000/mm³). De behandeling van ernstige bloedtoxiciteit kan bestaan uit een ondersteunende therapie, infectiebestrijdende middelen voor verslechterende infecties, transfusies van bloedproducten, autologe beenmergtransplantatie, transplantatie van perifere stamcellen en hematopoëtische agentia (koloniestimulerende factoren).

Hemolytische anemie met aanwezigheid van door serologische geneesmiddelen opgewekte antilichamen is gemeld bij patiënten die behandeld werden met carboplatine. Dit voorval kan fataal zijn.

Jaren na therapie met carboplatine en andere antineoplastische behandelingen zijn gevallen gemeld van acute promyelocytische leukemie en myelodysplastisch syndroom (MDS)/acute myeloïde leukemie (AML).

Allergische reacties:

Net zoals bij andere op platina gebaseerde geneesmiddelen kunnen allergische reacties optreden en dit meestal tijdens de toediening. Stopzetting van de infusie is dan noodzakelijk en een geschikte symptomatische behandeling moet gestart worden. Kruisreacties, die soms fataal zijn, zijn gemeld bij alle platinaverbindingen (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Deze reacties kunnen enkele minuten na de toediening van carboplatine optreden en moeten zo vlug mogelijk met geschikte maatregelen worden behandeld. De patiënten moeten worden gecontroleerd op eventuele anafylactoïde reacties; het materiaal en de geschikte geneesmiddelen moeten gebruiksklaar zijn om dergelijke reacties te behandelen (bijvoorbeeld antihistaminica, corticosteroïden, adrenaline, zuurstof) bij elke toediening van carboplatine.

Renale toxiciteit:

Bij patiënten met een afgenomen nierfunctie is het effect van carboplatine op het hematopoëtische systeem meer uitgesproken en houdt het langer aan dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij deze risicogroep moet de behandeling met carboplatine met extra voorzichtigheid uitgevoerd worden (zie rubriek 4.2). Carboplatine wordt voornamelijk uitgescheiden met de urine, en de nierfunctie van patiënten die het geneesmiddel toegediend krijgen, moet van dichtbij worden gevolgd. Bij deze patiënten blijkt de creatinineklaring de meest gevoelige indicator van de nierfunctie te zijn.

In aanwezigheid van risicofactoren, zoals een lage prestatiescore, een eerdere uitvoerige behandeling met beenmergonderdrukkers en/of een leeftijd van meer dan 65 jaar, is een dosisvermindering van 20 tot 25% aangeraden; voorzichtigheid is ook geboden wanneer carboplatine toegediend wordt aan patiënten die eerder behandeld werden met cisplatine, een nefrotoxisch geneesmiddel.

In tegenstelling tot cisplatine is hydratatie voor en na de behandeling niet noodzakelijk met carboplatine, daar het geneesmiddel een vrij zwakke niertoxiciteit vertoont; toch kunnen een eerdere behandeling met cisplatine of de concomitante toediening van andere nefrotoxische geneesmiddelen, zoals de aminoglycosiden (antibiotica), het risico op niertoxiciteit verhogen (zie rubriek 4.5).

Gastro-intestinale toxiciteit:

Carboplatine kan braken veroorzaken. De incidentie en de ernst van het braken kunnen verminderd worden door een voorafgaande behandeling met anti-emetica; het is ook mogelijk om carboplatine toe te dienen in een continue IV infusie gedurende 24 uur, of IV in de vorm van dosissen gespreid over 5 opeenvolgende dagen, eerder dan in de vorm van een unieke infusie. De antagonisten van de serotonine (5HT₃)-receptoren (zoals ondansetron) of de gesubstitueerde benzamiden (zoals metoclopramide) kunnen bijzonder doeltreffende middelen blijken tegen braken, en een combinatiebehandeling valt te overwegen voor patiënten met ernstige of behandelingsresistente emetogene effecten.

Neurologische toxiciteit:

Hoewel perifere neurologische toxiciteit in het algemeen vaak voorkomt en mild is, alsook beperkt tot paresthesie en verantwoordelijk voor de afname van osteotendineuze reflexen, neemt de frequentie ervan toe bij patiënten ouder dan 65 jaar en/of bij patiënten die eerder behandeld werden met cisplatine. Monitoring en neurologisch onderzoek dient met regelmatige tussenpozen te worden uitgevoerd.

Visuele stoornissen, met inbegrip van verlies van het gezichtsvermogen, zijn gemeld na het gebruik van carboplatine in hogere dosissen dan aanbevolen bij patiënten met een afgenomen nierfunctie. In de weken na stopzetting van deze hoge dosissen keert het gezichtsvermogen bij de patiënten volledig of gedeeltelijk terug.

Kankerverwekkend vermogen:

Carboplatine kan toxisch zijn voor de foetus wanneer deze toegediend wordt aan een zwangere vrouw. Carboplatine blijkt embryotoxisch en mutageen te zijn bij de rat. Er bestaan geen studies bij zwangere vrouwen.

Zoals de meeste andere antitumorale geneesmiddelen is carboplatine mutageen. Daarom moet een

anticonceptiemethode worden toegepast gedurende en tot 6 maanden na het stopzetten van de behandeling.

Reversibel posterieur leuko-encephalopathie syndroom (RPLS):

Er zijn gevallen van reversibel posterieur leuko-encephalopathie syndroom (RPLS) gemeld bij patiënten die carboplatine ontvingen in een combinatiechemotherapie. RPLS is een zeldzame, na stopzetting van de behandeling omkeerbare, zich snel ontwikkelende neurologische aandoening die kan leiden tot convulsies, hypertensie, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen (zie rubriek 4.8). De diagnose van RPLS wordt gesteld op basis van hersenscans, bij voorkeur MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS):

Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) is een levensbedreigende bijwerking. Carboplatine moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van microangiopathische hemolytische anemie, zoals een snel dalende hemoglobinewaarde met gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serumbilirubine, serumcreatinine, ureumstikstof in bloed of lactaatdehydrogenase (LDH). Nierfalen is mogelijk irreversibel na stopzetting van de behandeling en dialyse kan bijgevolg noodzakelijk zijn.

Veno-occlusieve leverziekte:

Er zijn gevallen gemeld van veno-occlusieve ziekte (sinusoïdaal-obstructiesyndroom), waarvan sommige fataal waren. Patiënten moeten gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van afwijkende leverfunctie of portale hypertensie die niet duidelijk het gevolg zijn van levermetastasen.

Tumorlyssyndroom (TLS):

In de ervaring na het in de handel brengen, is tumorlyssyndroom (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 hoge proliferatiesnelheid, hoge tumorlast, en hoge gevoeligheid voor cytotoxische middelen, moeten nauwlettend gevolgd worden en gepaste voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden.

Oudere patiënten :

Bij studies met combinatietherapie met carboplatine en cyclofosfamide maakten oudere patiënten behandeld met carboplatine meer kans om ernstige trombocytopenie te ontwikkelen dan jongere patiënten. Omdat de nierfunctie vaak is afgenomen bij ouderen, moet bij het bepalen van de dosering rekening worden gehouden met de nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Overige:

Tijdens de behandeling met carboplatine zijn gehoorstoornissen gemeld. Carboplatine kan cumulatieve ototoxiciteit teweegbrengen. Een audiogram moet uitgevoerd worden vóór het instellen van de behandeling, tijdens de behandeling en bij het optreden van gehoorsymptomen. Een klinisch belangrijke achteruitgang van de gehoorfunctie kan aanleiding geven tot doseringswijzigingen of het onderbreken van de behandeling.

Pediatrische patiënten:

Ototoxiciteit kan meer uitgesproken zijn bij kinderen. Gevallen van gehoorverlies met een vertraagde aanvang zijn gemeld bij pediatrische patiënten. Een langdurige audiometrische follow-up in deze populatie is aan te bevelen.

Toediening van levende of levend-verzwakte vaccins aan door chemotherapeutica, waaronder carboplatine, immunogecompromitteerde patiënten kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met levend vaccin dient te worden vermeden bij patiënten die met carboplatine worden behandeld. Gedode of geïnactiveerde vaccins mogen worden toegediend; de respons op dergelijke vaccins kan echter worden verminderd.

Apparatuur die aluminium bevat, mag niet worden gebruikt tijdens de bereiding en de toediening van

carboplatine (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Carboplatine wordt voornamelijk gebruikt in combinatie met andere antineoplastische geneesmiddelen die gelijkaardige cytotoxische effecten hebben. Er kan dan ter hoogte van het beenmerg een cumulatieve toxiciteit met andere beenmergonderdrukkende geneesmiddelen of met de radiotherapie worden verwacht.

Door de toename van het risico op trombose in gevallen van tumorziekten wordt er vaak met antistollingsmiddelen behandeld. De hoge intra-individuele variabiliteit van de bloedstolling tijdens ziekten en de mogelijke interactie tussen orale antistollingsmiddelen en antikankerchemotherapie, kan een verhoogde frequentie van de controle van de INR vereisen als de patiënt wordt behandeld met orale antistollingsmiddelen.

Een verhoging van de incidentie van braken is gemeld bij personen die gelijktijdig behandeld worden met carboplatine en andere emetogene geneesmiddelen of bij patiënten die eerder reeds een emetogene behandeling ontvingen.

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd met

- het gelekoortsvaccin: risico van dodelijke ziekte geassocieerd met de toediening van het vaccin (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen met

- levende, verzwakte vaccins (behalve gele koorts): risico op systemische, mogelijk dodelijke ziekte. Dit risico is verhoogd bij personen die reeds door hun onderliggende ziekte een verminderde immuniteit hebben. Gebruik een geïnactiveerd vaccin als dat bestaat (poliomyelitis).
- fenytoïne, fosfenytoïne: risico op verergering van epileptische aanvallen (als gevolg van de vertraagde fenytoïneabsorptie in het spijsverteringskanaal door het cytotoxische geneesmiddel), risico op verhoging van de toxiciteit of verlies van de effectiviteit van het cytotoxische geneesmiddel (te wijten aan een verhoogd levermetabolisme door fenytoïne).

Gelijktijdig gebruik om rekening mee te houden met

- ciclosporine (en door extrapolatie tacrolimus en sirolimus): overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.
- aminoglycosiden: voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van carboplatine met aminoglycosiden vanwege de cumulatieve nefrotoxiciteit en ototoxiciteit, vooral bij patiënten met nierfalen. De gelijktijdige toediening van carboplatine en aminoglycosiden geeft aanleiding tot een groter risico op niertoxiciteit en/of ototoxiciteit en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen. Het gebruik van carboplatine en potentieel nefrotoxische geneesmiddelen is niet aanbevolen. Zie rubriek 4.4.
- lisdiuretica: voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van carboplatine met lisdiuretica vanwege de cumulatieve nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.

Carboplatine interageert met aluminium, vormt een zwarte platinumneerslag en een afname van de werkzaamheid. Infuussets, naalden, katheters en spuitjes die aluminium bevatten mogen niet worden gebruikt voor de bereiding en toediening (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zoals de meeste antitumorale geneesmiddelen is carboplatine mutageen. Carboplatine kan toxisch zijn voor de foetus bij toediening aan zwangere vrouwen. Het injecteren van carboplatine is embryotoxisch en teratogeen gebleken bij de rat tijdens de orgaanvorming. Er is geen enkele gecontroleerde studie

uitgevoerd bij de zwangere vrouw. Wanneer dit geneesmiddel toegediend wordt tijdens de zwangerschap of wanneer de patiënte zwanger wordt tijdens de behandeling, moet ze op de hoogte gebracht worden van de mogelijke risico's voor de foetus. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden verzocht om zwangerschap te vermijden en moeten worden geïnformeerd over anticonceptiemethoden. Gedurende en tot zes maanden na stopzetting van de behandeling moet een anticonceptiemethode worden toegepast. Dit geneesmiddel mag alleen worden toegediend aan zwangere vrouwen in levensbedreigende situaties of in geval van ziekten die niet behandeld kunnen worden met veiligere geneesmiddelen of wanneer veiligere geneesmiddelen niet doeltreffend zijn.

Borstvoeding

Men weet niet of carboplatine uitgescheiden wordt in de moedermelk. Indien de behandeling noodzakelijk wordt tijdens de borstvoeding, moet de borstvoeding stopgezet worden.

Vruchtbaarheid

Gonadale suppressie, onder de vorm van amenorroe of azoöspermie, kan voorkomen bij patiënten die behandeld worden met antineoplastische middelen. Deze effecten lijken gerelateerd te zijn aan de dosis en de duur van de behandeling, en kunnen onomkeerbaar zijn. Het is moeilijk om de mate van verstoring van de testiculaire of ovariële functie te voorspellen wegens de frequente associatie van verscheidene antineoplastische middelen, die de beoordeling van de effecten van de verschillende middelen bemoeilijkt.

Het wordt afgeraden aan puberale mannelijke patiënten die behandeld worden met carboplatine om een kind te verwekken tijdens en tot zes maanden na de stopzetting van de behandeling. Het wordt hen aangeraden om te informeren naar de mogelijkheden tot het bewaren van sperma voorafgaand aan de behandeling, omdat het mogelijk is dat carboplatine een onomkeerbare onvruchtbaarheid veroorzaakt.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Carboplatine injectieoplossing kan echter misselijkheid, braken, problemen met het gezichtsvermogen en ototoxiciteit veroorzaken. Daarom moeten patiënten worden geïnformeerd over het mogelijke effect van deze bijwerkingen op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Vele bijwerkingen van carboplatine kunnen niet vermeden worden, gezien de farmacologische activiteit van het geneesmiddel. De bijwerkingen zijn over het algemeen omkeerbaar indien zij snel gediagnosticeerd worden. Deze gegevens zijn gebaseerd op observatie van een grote groep patiënten met verschillende voorafgaande behandelingen en prognostische variabelen.

De frequentie van de gemelde bijwerkingen is afkomstig uit een cumulatieve database van 1.893 patiënten die in monotherapie werden behandeld met een injecteerbare carboplatine-oplossing evenals uit de ervaring na het in de handel brengen.

De lijst is weergegeven per systeem/orgaanklasse, MedDRA voorkeursterm en frequentie volgens de volgende frequentiecategorieën: 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).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	MedDRA term
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infecties*
	Niet bekend	Pneumonie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Secundaire behandelinggerelateerde maligniteit

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	MedDRA term
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, anemie
	Vaak	Bloeding*
	Niet bekend	Beenmerginsufficiëntie, febriele neutropenie, hemolytisch-uremisch syndroom
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, reactie van het anafylactoïde type
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Dehydratie, anorexia, hypokaliëmie, hypocalciëmie, hyponatriëmie en/of hypomagnesiëmie, Tumorlyssyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Perifere neuropathie, paresthesie, verminderde bot-peesreflexen, gevoelsstoornissen, dysgeusie
	Niet bekend	Beroerte *, cerebellaire ataxie, reversibel posterieur leuko-encephalopathie syndroom (RPLS)
Oogaandoeningen	Vaak	Visuele stoornissen. Zeldzame gevallen van gezichtsverlies
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Ototoxiciteit
Hartaandoeningen	Vaak	Cardiovasculaire aandoening*
	Niet bekend	Hartfalen*
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Embolie*, hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Ademhalingsstoornis, interstitiële longziekte, bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken, misselijkheid, buikpijn.
	Vaak	Diarree, constipatie, aantasting van het slijmvlies
	Niet bekend	Stomatitis, pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecia, huidaandoening
	Niet bekend	Netelroos, huiduitslag, erytheem, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Skeletspierstelselstoornis
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urogenitale stoornis
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, verhoogde aspartaat-aminotransferase, abnormale leverfunctietesten, verlaagd natriumgehalte in het bloed, verlaagd kaliumgehalte in het bloed, verlaagd calciumgehalte in het bloed, verlaagd magnesiumgehalte in het bloed

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	MedDRA term
	Vaak	Stijging van de bilirubine, verhoogd creatininegehalte in het bloed, verhoogd urinezuur

* Fataal bij <1% van de patiënten, de fatale cardiovasculaire voorvallen bij <1% van de patiënten omvatten een combinatie van hartfalen, embolie en beroerte.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd:

Gevalen van acute myeloïde leukemie en myelodisplastisch syndroom werden zelden gemeld bij patiënten die met carboplatine werden behandeld. In de meeste gevallen was carboplatine geassocieerd met andere potentieel leukemogene agentia.

Bloedaandoeningen:

Myelosuppressie is de dosisbeperkende toxiciteit van de carboplatine-injectie. Bij patiënten met normale uitgangswaarden komt trombocytopenie met bloedplaatjes onder 50.000 mm³ voor bij 25% van de patiënten, neutropenie met granulocyten onder 1.000/mm³ bij 18% van de patiënten en leukopenie met witte bloedcellen beneden 2.000/mm³ bij 14% van de patiënten (het herstel is trager, binnen een periode van 42 dagen na aanvang van de behandeling). Het nadir treedt meestal op op dag 21. Het herstel is doorgaans voldoende om vier weken na de voorgaande toediening de volgende dosis carboplatine toe te dienen. De myelosuppressie kan worden verergerd door de combinatie van carboplatine-injectie met andere myelosuppressieve verbindingen of behandelingen.

Beenmergdepressie is dosisafhankelijk en doorgaans reversibel en niet cumulatief wanneer carboplatine wordt gebruikt als monotherapie in de aanbevolen dosering en toedieningsfrequentie. Myelotoxiciteit is ernstiger bij eerder behandelde patiënten, in het bijzonder bij patiënten die al eerder zijn behandeld met cisplatine, bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten ouder dan 65 jaar, of in combinatie met andere myelotoxische stoffen.

Patiënten met een lage prestatiescore hebben eveneens toegenomen leukopenie en trombocytopenie vertoond. Klinische sequelae van beenmerg-/bloedtoxiciteit zoals koorts, infecties, septikemie/septische shock en bloedingen zijn mogelijk. Deze effecten zijn doorgaans reversibel maar hebben geleid tot infectiegerelateerde complicaties en bloedingen bij respectievelijk 4% en 5% van de patiënten die werden behandeld met carboplatine oplossing voor injectie. Deze complicaties zijn fataal gebleken bij minder dan 1% van de patiënten.

De anemie (een hemoglobinegehalte van minder dan 11 g/dl) kan symptomatisch zijn en komt voor bij een groot aantal patiënten. Het hemoglobinegehalte kan dalen onder 9,5 g/dl bij 48% van de patiënten. Dit effect kan cumulatief zijn en transfusies kunnen noodzakelijk blijken, vooral bij de patiënten die langdurig behandeld worden (bijv. meer dan 6 cycli). Anemie met hemoglobinewaarden lager dan 8 g/dl werd waargenomen bij 15% van de patiënten met normale uitgangswaarden. De incidentie van anemie wordt verhoogd bij toenemende blootstelling aan carboplatine injectieoplossing.

Maagdarmselandaandoeningen:

Braken treedt op bij 65% van de patiënten waarbij bij een derde onder een ernstig vorm. Bij nog eens 15% van de patiënten treedt misselijkheid op. Patiënten die eerder behandeld werden (in het bijzonder met cisplatine) lijken vatbaarder voor braken te zijn.

Deze effecten, waarvan de ernst doorgaans licht tot matig is, kunnen zich tussen 6 en 12 uur na de toediening van carboplatine voordoen. Ze verdwijnen gewoonlijk binnen 24 uur na de behandeling en worden doorgaans voorkomen door anti-emetica of reageren erop. Braken komt vaker voor als carboplatine oplossing voor injectie wordt toegediend in combinatie met andere emetogene verbindingen. Een verlenging van de toedieningsduur van carboplatine, bijvoorbeeld door continue infusie of in dagelijkse dosissen verdeeld over 5 opeenvolgende dagen, kan het optreden van braken verminderen.

De andere maagdarmlaasten zijn pijn bij 8% van de patiënten, diarree en constipatie bij 6% van de patiënten.

Allergische reacties:

Allergische reacties op carboplatine zijn waargenomen bij minder dan 2% van de patiënten. Reacties van het anafylactische type, soms fataal, kunnen optreden in de minuten die volgen op de injectie van het product: gezichtsoedeem, dyspneu, tachycardie, hypotensie, netelroos, anafylactische shock, bronchospasme, erythemateuze rash, koorts zonder evidente oorzaak, pruritus, anafylaxie/anafylactoïde reacties, netelroos, bronchospasme, hypotensie.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Erythemateuze uitslag, pruritus, netelroos. Een exfoliatieve dermatitis kan zich eveneens voordoen in zeldzame gevallen.

Ototoxiciteit:

Gehoorstoornissen buiten het spraakbereik, gekenmerkt door stoornissen in het bereik van de hoge frequenties (4000-8000 Hz), werden vastgesteld in seriële audiometrische onderzoeken met een frequentie van 15%. Zeer zeldzame gevallen van hypoacusie zijn gemeld.

Nochtans vertoont slechts 1% van de patiënten klinische symptomen, die zich in de meerderheid door tinnitus uiten. Bij patiënten bij wie het gehoor is beschadigd door een eerdere behandeling met cisplatine, kan tijdens een behandeling met carboplatine een verdere achteruitgang van de gehoorfunctie optreden.

Het risico op ototoxiciteit kan toenemen door de concomitante toediening van andere ototoxische geneesmiddelen (zoals bijv. aminoglycosiden).

Nieraandoeningen:

Bij gebruikelijke dosissen komt de ontwikkeling van een afwijkende nierfunctie soms voor, zelfs als carboplatine oplossing voor injectie wordt toegediend zonder hyperhydratatie en/of geforceerde diurese. Serumcreatinine is verhoogd bij 6% van de patiënten, ureumstikstof in het bloed is verhoogd bij 14% van de patiënten en urinezuur is verhoogd bij 5% van de patiënten. Deze verhogingen zijn meestal mild en omkeerbaar bij ongeveer de helft van de patiënten.

De creatinineklaring blijkt het gevoeligste criterium van de nierfunctie te zijn bij patiënten die met carboplatine oplossing voor injectie worden behandeld en dient om de klaring van het geneesmiddel en de beenmergonderdrukking te correleren. Zevenentwintig procent (27%) van de patiënten die een uitgangswaarde van 60 ml/min of hoger hebben, kampen met een verlaging van de creatinineklaring gedurende de behandeling met carboplatine-injectie.

Acute nierinsufficiëntie is zelden gemeld. De incidentie en ernst van niertoxiciteit zijn meer uitgesproken bij patiënten bij wie de nierfunctie al was verslechterd vóór de toediening van carboplatine, door het gebruik van relatief hogere dosissen of bij patiënten die eerder zijn behandeld met cisplatine. Het is niet duidelijk of een geschikt hydratatieprogramma een dergelijk probleem bij deze patiënten kan voorkomen; in het geval van een ernstige afwijking van de nierfunctietests moet de dosering echter worden verlaagd of de behandeling worden gestaakt.

Elektrolyten:

Vermindering van serum natrium, kalium, calcium en magnesium treedt op bij respectievelijk 29%, 20%, 22% en 29% van de patiënten. Er zijn vooral gevallen van vroege hyponatriëmie gemeld. Het verlies aan elektrolyten is gering en verloopt meestal zonder klinische symptomen.

Neurologische aandoeningen:

Perifere neuropathie (voornamelijk paresthesie en afname van osteotendineuze reflexen) treedt op bij 4% van de patiënten die een carboplatine-injectie krijgen toegediend. Patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten die eerder behandeld werden met cisplatine, evenals degenen die langdurig worden behandeld met carboplatine, lijken een verhoogd risico te lopen. Cerebellaire ataxie (zonder verband met een hersenbloeding): deze bijwerking werd waargenomen bij één patiënt. Effecten op het centrale

zenuwstelsel kunnen zich eveneens voordoen. In sommige gevallen kan de neurotoxiciteit die waargenomen wordt met carboplatine, het resultaat zijn van een combinatie met bepaalde uitgestelde effecten van een vorige behandeling met cisplatine.

Klinisch significante gevoelsstoornissen (d.w.z. visuele stoornissen en smaakveranderingen) zijn opgetreden bij 1% van de patiënten.

De totale frequentie van neurologische bijwerkingen blijkt verhoogd te zijn bij patiënten die een carboplatine-injectie in een combinatiebehandeling toegediend kregen. Dit kan ook het gevolg zijn van een langere cumulatieve blootstelling.

Leveraandoeningen:

Bij patiënten met normale uitgangswaarden is een wijziging van de leverfunctie waargenomen, met name een verhoging van totale bilirubine bij 5%, van ASAT bij 15% en van alkalische fosfatase bij 24% van de patiënten. Deze wijzigingen waren in het algemeen mild en omkeerbaar bij ongeveer de helft van de patiënten. Bij een beperkt aantal patiënten die zeer hoge dosissen carboplatine-injectie toegediend kregen en een autologe beenmergtransplantatie ondergingen, werd een verhoogd aantal leverfunctietesten uitgevoerd. De meeste van deze bijwerkingen verdwijnen spontaan tijdens de behandeling.

Afwijkingen van de leverfunctietesten zijn gemeld bij de patiënten behandeld met hoge dosissen carboplatine en die een autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan.

Gevallen van een acute, fulminante levercelnecrose kwamen voor na toediening van hoge dosissen carboplatine.

Oogaandoeningen:

Gezichtsafwijkingen, zoals een voorbijgaand gezichtsverlies (dat volledig kan zijn voor licht en kleuren) en andere stoornissen kunnen zich voordoen bij patiënten behandeld met carboplatine. De verbetering en/of het totaal herstel van het gezichtsvermogen doen zich over het algemeen voor enkele weken na het einde van de toediening. Een corticale blindheid is gemeld bij patiënten met een gestoorde nierfunctie en die behandeld werden met hoge dosissen carboplatine.

Hart- en bloedvataandoeningen:

Hypotensie, hartinsufficiëntie, ischemische hartvaatziekten (bijv. myocardinfarct, hartstilstand, angina pectoris, myocardischemie).

Geïsoleerde gevallen van cardiovasculaire voorvallen (hartdecompensatie, embolie) evenals geïsoleerde gevallen van cerebrovasculaire accidenten zijn gemeld.

Overige bijwerkingen:

De volgende verwikkelingen hebben zich voorgedaan bij 5% van de patiënten: ademhalings-, slijmvlies-, urogenitale, huid- en musculoskeletale effecten (myalgie/artralgie).

Secundaire acute maligniteiten na cytostatica combinatiebehandelingen met carboplatine zijn gemeld.

Alopecia, koorts en rillingen, mucositis, asthenie, malaise en dysgeusie zijn soms waargenomen.

Asthenie (8%) en alopecia (3%) zijn enkele van de vaakst voorkomende bijwerkingen. Hun frequentie nam toe bij patiënten die carboplatine toegediend kregen in combinatie met andere cytostatica.

Geïsoleerde gevallen van hemolytisch-uremisch syndroom hebben zich voorgedaan.

Geïsoleerde gevallen van cardiovasculaire voorvallen (hartinsufficiëntie, embolie) en cerebrovasculaire accidenten zijn gemeld.

Gevallen van hypertensie zijn gemeld.

Zoals de meeste andere antitumorale geneesmiddelen is carboplatine mutageen. Daarom moet een anticonceptiemethode worden toegepast gedurende en tot 6 maanden na het stopzetten van de behandeling.

De behandeling met carboplatine kan een definitieve steriliteit veroorzaken.

Bij minder dan 2% van de patiënten: smaakverandering (zeldzaam), griepale symptomen en reacties ter hoogte van de injectieplaats.

Lokale reacties:

Reacties ter hoogte van de injectieplaats (branderig gevoel, pijn, roodheid, zwelling, urticaria, necrose als gevolg van extravasatie) werden gemeld.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel (website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

4.9 Overdosering

Er bestaat geen bekend antidotum voor overdosering met carboplatine oplossing voor injectie. Bijgevolg moeten alle mogelijke maatregelen genomen worden om een overdosering te vermijden. Dit betekent onder andere dat men zich bewust moet zijn van het mogelijke gevaar van een overdosering, van de precieze berekening van de toe te dienen dosis, en dat de gepaste voorzieningen voor de diagnose en de behandeling beschikbaar moeten zijn. Een acute overdosering met carboplatine kan aanleiding geven tot een toename van de verwachte toxische effecten (zoals een ernstige beenmergonderdrukking, persisterende misselijkheid en braken, ernstige neurosensoriële toxiciteit, lever- en nierinsufficiëntie, enz.). Zelfs overlijden is mogelijk. Hemodialyse is slechts doeltreffend, en dan nog maar gedeeltelijk, binnen de 3 uur na de toediening, dit wegens de snelle en uitgebreide binding van platinum aan de plasma-eiwitten. De tekens en symptomen van een overdosering moeten gecontroleerd worden door ondersteunende maatregelen. Om een overmatige toxiciteit ter hoogte van het beenmerg te voorkomen, dienen de bloedformule en de nierfunctie nauwlettend te worden gecontroleerd en dienen de geschikte maatregelen op het gepaste tijdstip te worden genomen door de geneesheer-specialist. De verwachte complicaties van overdosering houden waarschijnlijk verband met myelosuppressie evenals met een verslechtering van de leverfunctie, de nierfunctie en het gehoor. Gevallen van acute, fulminante levercelnecrose kwamen voor na intraveneuze toediening van 270 mg/m² carboplatine gedurende 5 opeenvolgende dagen. Het gebruik van hogere dosissen carboplatine oplossing voor injectie dan aanbevolen is gepaard gegaan met verlies van het gezichtsvermogen (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel, platinaverbinding, ATC-code: L01XA02.

Werkingsmechanisme: carboplatine bindt zich aan het DNA en veroorzaakt een kruisverbinding van de twee DNA-ketens, waardoor de configuratie van de spiraal verandert en de DNA-synthese wordt geremd. Het effect is waarschijnlijk niet afhankelijk van de cyclus.

Farmacodynamische effecten: carboplatine is een platinaverbinding, cis-diamine (1,1-cyclobutaandicarboxylzuur), met antitumoraal effect. Zijn biochemische eigenschappen zijn gelijkaardig aan die van cisplatine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: na de toediening van een eenmalige dosis via IV infusie gedurende 60 minuten neemt de plasmaconcentratie van het totale platina en het vrije platina (ultrafiltraat) op bifasische wijze af volgens de eerste-orde kinetiek. De initiële halfwaardetijd van het vrije platina situeert zich tussen 1 en 2 uur en de terminale halfwaardetijd tussen 3 en 6 uur. Het totale platina heeft dezelfde initiële halfwaardetijd, maar een lagere terminale halfwaardetijd (ca. 24 uur). Er bestaat een bijna lineaire relatie tussen de dosis (van ongeveer 300-500 mg/m²) en de oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve van het vrije en totale platina. De toediening van herhaalde dosissen carboplatine gedurende vier opeenvolgende dagen leidt niet tot accumulatie van platina in het plasma. Vierentwintig uur na de toediening van de dosis zal 85% van het in het plasma aanwezige platina gebonden zijn aan eiwitten.

Distributie: het distributievolume van carboplatine bedraagt 16 liter.

Eliminatie: carboplatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine, 30% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden. Bij patiënten met een creatinineklaring gelijk aan of groter dan 60 ml/min, worden 65% en 70% van de dosis gerecupereerd na respectievelijk 12 en 24 uur. De totale klaring van carboplatine bedraagt 4,4 liter/uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carboplatine is embryotoxisch en mutageen gebleken bij ratten en in diverse experimentele systemen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecteerbare bereidingen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Carboplatine interageert met aluminium en vormt een zwarte platinumneerslag. De infusiesets, de naalden, de katheters en de injectiespuiten die aluminium bevatten, mogen niet gebruikt worden voor de bereiding of de toediening.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

De oplossing kan worden verdund met een oplossing van glucose 5% of van natriumchloride 0,9% tot een concentratie van minstens 0,5 mg/ml. Deze verdunde oplossingen zijn 8 uur stabiel bij kamertemperatuur of 24 uur bij bewaring in de koelkast.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Carboplatinum Hikma Farmacêutica 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: elke verpakking bevat één CytoSafe polypropyleen injectieflacon met 5 ml oplossing.

Carboplatinum Hikma Farmacêutica 150 mg concentraat voor oplossing voor infusie: elke verpakking

bevat één CytoSafe polypropyleen injectieflacon met 15 ml oplossing.
Carboplatinum Hikma Farmacêutica 450 mg concentraat voor oplossing voor infusie: elke verpakking bevat één CytoSafe polypropyleen injectieflacon met 45 ml oplossing.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing kan worden verdund met een oplossing van glucose 5% of van natriumchloride 0,9% tot een concentratie van minstens 0,5 mg/ml. Deze verdunde oplossingen zijn 8 uur stabiel bij kamertemperatuur of 24 uur bij bewaring in de koelkast.

De gebruikelijke voorzorgen voor het manipuleren of bereiden van cytotoxische geneesmiddelen moeten in acht genomen worden tijdens de reconstitutie of de toediening van carboplatine.

Bijzondere voorzorgen voor langdurige IV infusie:

Wanneer carboplatine verdund wordt met natriumchloride 0,9 % en bewaard wordt bij 25°C, ondergaat het binnen een termijn van 24 uur een degradatie van ongeveer 5% ten opzichte van de initiële concentratie. Bovendien worden de oplossingen van natriumchloride 0,9% als ongeschikt beschouwd voor de infusie van carboplatine, niet alleen wegens het verlies van actief product, maar ook wegens een mogelijke conversie naar cisplatine, dat een risico op verhoogde toxiciteit inhoudt. Bijgevolg is het niet aanbevolen om carboplatine te verdunnen met natriumchloride 0,9% wanneer het bestemd is voor een langdurige IV infusie.

- Het personeel moet voldoende opgeleid zijn in het gebruik van de juiste technieken voor de reconstitutie en de manipulatie van cytostatica.
- Zwangere personeelsleden mogen niet met dit product werken.
- Het personeel dat cytostatica manipuleert moet de meest strikte maatregelen toepassen om contact met het product of inhalatie te vermijden: PVC handschoenen, beschermbril, lange beschermjas en masker voor eenmalig gebruik.
- Er dient een afgeschermd plaats bepaald te zijn voor de bereiding (bij voorkeur onder een afzuigkap met verticale laminaire luchtstroom). Het werkvlak dient beschermd te zijn met absorberend papier voor eenmalig gebruik met een geplastificeerde keerzijde.
- Het is aanbevolen om gesloten apparatuur te gebruiken voor het assembleren van de injectienaalden en de infusiesystemen, teneinde elke lekkage te vermijden.
- Al het materiaal dat tijdens de bereiding, toediening of schoonmaak gebruikt wordt, inclusief de naalden, de injectiespuiten, de flacons en andere voorwerpen die in contact waren met het cytotoxisch geneesmiddel, dienen in een hoogrisico-afvalzak te worden weggegooid en bij hoge temperatuur verbrand te worden.
- De besmette oppervlakten moeten overvloedig met water gewassen worden.
- Al het materiaal dat gebruikt werd bij het schoonmaken, moet weggegooid worden zoals hierboven beschreven.
- Indien het product per ongeluk met de huid in aanraking is gekomen, dient de huid overvloedig gespoeld te worden met water. In geval van contact met de ogen, trek het ooglid terug en spoel het oog met overvloedige hoeveelheden water of zout water gedurende minstens 15 minuten. Raadpleeg in beide gevallen een arts. Raadpleeg onmiddellijk een arts indien het product ingeslikt of ingeademd wordt.

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

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, n.º 8, 8A e 8B,

Fervença
2705-906 Terrugem SNT
PORTUGAL

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Carboplatinum Hikma Farmacêutica 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie: BE174553
Carboplatinum Hikma Farmacêutica 150 mg concentraat voor oplossing voor infusie: BE174754
Carboplatinum Hikma Farmacêutica 450 mg concentraat voor oplossing voor infusie: BE174763

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/04/1996
Datum van laatste verlenging: 10/07/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2018

Datum van goedkeuring: 06/2018