

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Carbosin 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
Carbosin 150 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
Carbosin 450 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
Carbosin 600 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Het actief bestanddeel is carboplatine 10 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrijwel vrij van partikels.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

Carbosin is bestemd voor de palliatieve behandeling van patiënten met uitgebreid of gemetastaseerd ovariumcarcinoom, waaronder ook patiënten die reeds voorafgaandelijk met cisplatine behandeld werden.

Verder is Carbosin tevens aangewezen voor de behandeling van kleincellig longcarcinoom en hoofd- en nekkanker.

### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

De aanbevolen startdosering voor niet voorheen met carboplatine behandelde volwassen patiënten, met een normale nierfunctie bedraagt 400 mg/m<sup>2</sup> als enkelvoudige intraveneuze dosis, toegediend door middel van een kortdurend infuus (15-60 min). De behandeling mag niet eerder dan na vier weken worden herhaald en/of tot het aantal neutrofielen ten minste 2.000 cellen/mm<sup>3</sup> en het aantal bloedplaatjes ten minste 100.000 cellen/mm<sup>3</sup> bedraagt.

In een aantal gevallen moet met een lagere dosering begonnen worden nl. bij patiënten die bepaalde risicofactoren vertonen zoals een vorige behandeling met myelosuppressiva of een slechte functionele

toestand (ECOG-Zubrod 2-4 of Karnofsky onder 80) (zie ook rubriek 4.4); in deze gevallen wordt een begindosering van 300-320 mg/m<sup>2</sup> aanbevolen.

Bepaling van het hematologische nadir door middel van wekelijkse bloedtellingen tijdens de initiële behandelingskuren met Carbosin wordt aanbevolen voor de dosisaanpassing van latere behandelingskuren.

Naalden of intraveneuze toedieningssets die aluminiumdelen bevatten die in contact kunnen komen met Carbosin, mogen niet gebruikt worden voor de bereiding of de toediening. Aluminium reageert met Carbosin waardoor een neerslag wordt gevormd en/of verlies van werkzaamheid optreedt.

De veiligheidsmaatregelen voor gevaarlijke stoffen moeten opgevolgd worden voor de bereiding en de toediening. De bereiding moet gebeuren door personeel dat opgeleid is in het veilig gebruik inclusief het dragen van beschermende handschoenen, gezichtsmasker en beschermende kleding.

*Combinatietherapie:*

Voor het optimale gebruik van Carbosin in combinatie met andere myelosuppressieve middelen zijn dosisaanpassingen noodzakelijk al naargelang de combinatie en het toedieningsschema.

**Speciale patiëntengroepen**

Dosering bij nierinsufficiëntie:

Carboplatine is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie. Bij lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 20-60 ml/min) kan de dosering berekend worden aan de hand van de volgende formules:

I. Patiënten zonder voorafgaande chemotherapie:

$$\text{Dosis} = 0,091 \times \frac{\text{Clcr}}{\text{Opp}} \times \left( \frac{\text{Tvoor} - \text{Tmin}}{\text{Tvoor}} \times 100 \right) + 86$$

II. Patiënten met voorafgaande chemotherapie:

$$\text{Dosis} = 0,091 \times \frac{\text{Clcr}}{\text{Opp}} \times \left[ \left( \frac{\text{Tvoor} - \text{Tmin}}{\text{Tvoor}} \times 100 \right) - 17 \right] + 86$$

waarin: dosis (mg/m<sup>2</sup>)

Clcr = creatinineklaring (ml/min)

Opp = lichaamsoppervlakte (m<sup>2</sup>)

Tvoor = trombocytenaantal voor aanvang van de behandeling met carboplatine (μl<sup>-1</sup>)

Tmin = gewenste minimum trombocyten aantal na behandeling met carboplatine (μl<sup>-1</sup>)

Er zijn onvoldoende gegevens i.v.m. het gebruik van carboplatine bij patiënten met een creatinineklaring

van 15 ml/min of minder om een dosering te kunnen aanbevelen.

Patiënten met een creatinineklaring < 60 ml/min vertonen een groter risico op ernstige myelosuppressie.

Alle bovenstaande aanbevelingen zijn van toepassing op de initiële dosering. De volgende dosissen dienen aangepast te worden aan de tolerantie van de patiënt en aan een aanvaardbare graad van myelosuppressie.

#### **Oudere patiënten**

Bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar, dient de dosis van Carbosin aangepast te worden aan de algemene toestand van de patiënt, zowel bij de initiële dosis als bij de volgende dosissen.

#### **Pediatrische populatie**

Er is onvoldoende informatie beschikbaar om het gebruik van Carbosin aan te bevelen bij kinderen.

#### **Wijze van toediening**

Carbosin is uitsluitend geschikt voor intraveneus gebruik.

### **4.3. Contra-indicaties**

Carbosin is niet aangewezen bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of andere platinebevattende verbindingen.
- ernstige myelosuppressie
- ernstige vooraf bestaande nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min), tenzij de arts en de patiënt beslissen dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's.
- bloedende tumoren
- gelijktijdig gebruik met gele koorts vaccin (zie ook rubriek 4.5)

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Algemene waarschuwing*

Carboplatine mag slechts worden toegediend onder strenge controle van een arts die gespecialiseerd is in het gebruik van cytostatica, bij voorkeur in inrichtingen waar men ervaring heeft met dergelijke therapieën. De behandelende arts dient kennis te hebben van de richtlijnen voor het op juiste wijze omgaan met en het vernietigen van oncolytica (cytostatica).

Er moeten regelmatig bloed-, nier- en leverfunctie tests gedaan worden en Carbosin moet gestopt worden indien abnormale beenmergdepressie of abnormale nier- of leverfunctie wordt gezien.

#### *Hematologische toxiciteit:*

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

Leukopenie, neutropenie en trombocytopenie zijn dosisafhankelijk en dosisbeperkend. De perifere bloedtellingen moeten regelmatig gecontroleerd worden tijdens de behandeling met Carbosin en, in geval van toxiciteit, totdat herstel is bereikt. De mediane dag van het nadir is dag 21 bij patiënten die Carbosin in monotherapie krijgen en dag 15 bij patiënten die Carbosin in combinatie met andere chemotherapeutische middelen krijgen. Over het algemeen mogen enkelvoudige intermitterende kuren van Carbosin niet herhaald worden totdat het aantal leukocyten, neutrofielen en bloedplaatjes genormaliseerd is. De behandeling mag niet herhaald worden tot 4 weken na de vorige Carbosin kuur en/of totdat het aantal neutrofielen minstens 2000 cellen/mm<sup>3</sup> en het aantal bloedplaatjes minstens 100.000 cellen/mm<sup>3</sup> bedraagt.

Anemie treedt vaak op en is cumulatief. Een transfusie is zeer zelden nodig.

De ernst van de myelosuppressie is toegenomen bij patiënten die eerder werden behandeld (in het bijzonder met cisplatine) en/of die een verminderde nierfunctie hebben. De initiële doseringen van Carbosin in deze patiëntengroepen moeten indien nodig verlaagd worden (zie rubriek 4.2) en de effecten moeten zorgvuldig opgevolgd worden door frequente bloedtellingen tussen de behandelingskuren. De combinatietherapie van Carbosin met andere myelosuppressieve behandelingsvormen moet zeer zorgvuldig gepland worden met betrekking tot de doseringen en het tijdstip van toediening om additieve neveneffecten te minimaliseren.

Myelosuppressieve effecten kunnen additief zijn aan deze van de gelijktijdige chemotherapie. Patiënten met ernstige en persisterende myelosuppressie hebben een verhoogd risico op infectieuze complicaties, inclusief een fatale afloop (zie rubriek 4.8). Indien één van deze voorvallen optreedt, moet de toediening van carboplatine gestaakt worden.

#### *Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS)*

Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) is een levensbedreigende bijwerking. Carboplatine moet gestaakt worden bij de eerste tekenen van micro-angiopathische hemolytische anemie, zoals een snel dalende hemoglobinewaarde met gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serumbilirubine, serumcreatinine, bloedureumstikstof (BUN) of LDH. Nierfalen kan niet reversibel zijn bij stopzetting van de behandeling en dialyse kan vereist zijn.

#### *Niertoxiciteit*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is het effect van carboplatine op het hematopoëtisch systeem meer uitgesproken en langduriger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. In deze risicogroep moet de behandeling met carboplatine met bijzondere voorzichtigheid toegepast worden (zie rubriek 4.2).

#### *Dosisaanpassing*

Gebruik van lagere doseringen is over het algemeen nodig bij patiënten die gelijktijdig met andere myelotoxische farmaca worden behandeld, patiënten met onvoldoende beenmergreserves, patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min), patiënten in een slechte algemene conditie en oudere patiënten.

#### *Nausea en braken*

Premedicatie met anti-emetica kan nodig zijn om de incidentie en intensiteit van eventueel optredende nausea en braakverschijnselen te beperken..

#### *Allergische reacties*

Evenals andere platinumbevattende geneesmiddelen kan carboplatine allergische reacties veroorzaken. Deze kunnen enkele minuten na toediening optreden. De behandeling moet gestopt worden en een aangepaste, ondersteunende behandeling dient zo snel mogelijk te worden ingesteld (meestal met adrenaline, corticosteroïden en antihistaminica).

Er zijn meldingen gedaan van overgevoelighedsreacties die verergerden tot Kounis-syndroom (acuut allergisch coronair arteriospasme dat een myocardinfarct kan veroorzaken (zie rubriek 4.8).

#### *Neurotoxiciteit*

Perifere neurologische toxiciteit komt over het algemeen vaak voor, is mild en beperkt zich tot paresthesieën en een vermindering van de osteotendineuze reflexen. De frequentie ervan is toegenomen bij patiënten ouder dan 65 jaar en/of bij patiënten die eerder behandeld werden met cisplatine. Neurologische controles en onderzoeken moeten regelmatig uitgevoerd worden.

Gezichtsstoornissen, inclusief gezichtsverlies, werden gerapporteerd na gebruik van Carbosin in hogere dosissen dan deze die aanbevolen worden bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Het gezichtsvermogen blijkt zich volledig of in belangrijke mate te herstellen binnen enkele weken na stopzetting van deze hoge dosissen.

#### *Carcinogeniteit*

De carcinogeniteit van carboplatine is niet onderzocht, maar van verbindingen met overeenkomstige werkingsmechanismen en mutageniteit zijn carcinogene eigenschappen beschreven.

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

#### *Contraceptie*

Contraceptieve maatregelen moeten worden genomen tijdens en gedurende 3 maanden na staken van de behandeling met carboplatine.

#### *Geriatrisch gebruik:*

In studies die betrekking hadden op een combinatietherapie met carboplatine en cyclofosfamide, waren oudere patiënten die behandeld werden met carboplatine, meer geneigd om ernstige trombocytopenie te ontwikkelen dan jongere patiënten. Omdat de nierfunctie vaak verminderd is bij oudere personen, moet de nierfunctie in acht worden genomen bij de bepaling van de dosering (zie rubriek 4.2).

#### *Reversibel posterieur leuko-encefalopathie syndroom (RPLS)*

Gevalen van reversibel posterieur leuko-encefalopathie syndroom (RPLS) zijn gemeld bij patiënten die carboplatine kregen in een combinatiechemotherapie. RPLS is een zeldzame, snel evoluerende neurologische aandoening die reversibel is na stopzetting van de behandeling; ze kan bestaan uit

convulsieve aanvallen, hypertensie, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen (zie rubriek 4.8). De diagnose van RPLS is gebaseerd op de bevestiging door cerebraal beeldonderzoek, bij voorkeur MRI (magnetische resonantie beeldvorming).

*Gehoor:*

Gehoorstoornissen werden gerapporteerd tijdens een behandeling met carboplatine. De ototoxiciteit kan meer uitgesproken zijn bij kinderen. Gevallen van gehoorverlies met een laatstijdig begin werden gerapporteerd bij pediatrische patiënten. In deze populatie wordt een audiometrische follow-up op lange termijn aanbevolen.

*Vaccinatie met levende verzwakte vaccins:*

De toediening van levende of levend verzwakte vaccins bij patiënten die immunodepressief zijn door chemotherapeutica waaronder carboplatine, kan leiden tot ernstige of fatale infecties.

De vaccinatie met een levend vaccin moet vermeden worden bij patiënten die carboplatine krijgen. Indien vaccinatie met levende verzwakte vaccins toch noodzakelijk is, dient de toediening van het vaccin vóór de behandeling gebeuren en volgens de officiële richtlijnen. Gedode of geïnactiveerde vaccins mogen toegediend worden; de respons op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

*Veno-occlusieve leverziekte:*

Er zijn gevallen gemeld van hepatische 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.

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

Omwille van het verhoogde trombotische risico in geval van tumorale ziekten, worden vaak anticoagulantia gebruikt.

De hoge intra-individuele variabiliteit van de coagulabiliteit tijdens ziekten en de mogelijkheid van een interactie tussen orale anticoagulantia en chemotherapie tegen kanker maken een frequentere controle van de INR noodzakelijk, als besloten wordt om de patiënt te behandelen met orale anticoagulantia.

Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik

- Vaccin tegen gele koorts: risico op fatale gegeneraliseerde vaccinale ziekte (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

- Levende verzwakte vaccins (behalve gele koorts): risico op systemische, mogelijk fatale ziekte. Dit risico is verhoogd bij personen die reeds een onderdrukte immuniteit hebben als gevolg van hun onderliggende ziekte. Gebruik een geïnactiveerd vaccin indien dit bestaat (poliomyelitis).
- Fenytoïne, fosfenytoïne: risico op exacerbatie van convulsies als gevolg van de verminderde digestieve absorptie van fenytoïne door het cytotoxisch geneesmiddel of risico op toegenomen toxiciteit of verlies van werkzaamheid van het cytotoxisch geneesmiddel als gevolg van het toegenomen hepatisch metabolisme door fenytoïne.

#### Gelijktijdig gebruik in acht te nemen

- Ciclosporine (en door extrapolatie tacrolimus en sirolimus): overdreven immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.
- Aminoglycosiden: het gelijktijdig gebruik van carboplatine met aminoglycosiden antibiotica moet in acht genomen worden omwille van de cumulatieve nefrotoxiciteit en ototoxiciteit, in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie.
- Lisdiuretica: het gelijktijdig gebruik van carboplatine en lisdiuretica moet in acht genomen worden omwille van de cumulatieve nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.

De gelijktijdige toediening van carboplatine en complexvormende geneesmiddelen moet vermeden worden gezien, theoretisch, het antineoplastisch effect van carboplatine verminderd kan zijn. Het antineoplastisch effect van carboplatine werd evenwel in dierproeven en klinische proeven niet beïnvloed door diethylthiocarbamaat.

De interactie tussen vorinostat en carboplatine leidt tot een verhoogde carboplatine activiteit.

## **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Anticonceptie bij mannen en vrouwen**

Wegens het genotoxisch risico van carboplatine (zie rubriek 5.3 in de SPC) moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptieve maatregelen nemen tijdens de behandeling met carboplatine en gedurende 6 maanden na het einde van de behandeling.

Mannen wordt aangeraden effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen en geen kinderen te verwekken tijdens de behandeling met carboplatine en gedurende 3 maanden na het einde van de behandeling.

### **Zwangerschap**

Carbosin is tegenaangewezen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Carboplatine injectie kan schade toebrengen aan de foetus als het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Carboplatine injectie bleek embryotoxisch en teratogeen te zijn bij ratten die het geneesmiddel kregen tijdens de organogenese. Er werden geen gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Als dit geneesmiddel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, moet de patiënt geïnformeerd worden over het potentiële risico voor de foetus.

### **Borstvoeding**

Carboplatine werd aangetroffen in de moedermelk van een behandelde moeder. Carbosin is tegenaangewezen tijdens de lactatieperiode. Als de behandeling noodzakelijk wordt tijdens de lactatieperiode, moet de borstvoeding stopgezet worden.

### Vruchtbaarheid

Gonadale suppressie die leidt tot amenorroe of azoöspermie, kan optreden bij patiënten die een antineoplastische behandeling krijgen. Deze effecten lijken gerelateerd te zijn aan de dosis en de behandelingsduur en kunnen irreversibel zijn. Het voorspellen van de graad van verstoring van de testiculaire of ovariële functie is gecompliceerd door het frequent gebruik van combinaties van verschillende antineoplastische middelen, wat het moeilijk maakt om de effecten van de individuele middelen te beoordelen. Mannen op geslachtsrijpe leeftijd die behandeld worden met carboplatine, worden aangeraden om vóór het begin van de behandeling advies te vragen over spermabewaring omwille van de mogelijkheid van irreversibele infertiliteit te wijten aan de behandeling met carboplatine.

### 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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, gezichtsstoornissen en ototoxiciteit veroorzaken; bijgevolg moeten patiënten gewaarschuwd worden voor het potentiële effect van deze bijwerkingen op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

### 4.8. Bijwerkingen

De frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen is gebaseerd op een cumulatieve database van 1893 patiënten die Carbosin in monotherapie kregen en op post-marketing ervaring.

De lijst wordt voorgesteld volgens systeem/orgaanklasse, MedDRA preferentiële term, en de frequentie op basis van de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet bepaald worden aan de hand van de beschikbare gegevens).

| Systeem/orgaanklasse  | Frequentie  | MedDRA Term   |
|---|-------------|---|
| Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) | Niet bekend | Therapiegerelateerde secundaire maligniteit                                 |
| Infecties en parasitaire aandoeningen   | Vaak        | Infecties*  |
|   | Niet bekend | Pneumonie   |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen  | Zeer vaak   | Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, anemie                            |
|   | Vaak        | Bloedingen*   |
|   | Niet bekend | Beenmerginsufficiëntie, febriële neutropenie, hemolytisch uremisch syndroom |

Carbosin-SKPN-impl-IB-V129-corr-section 4.4-feb26  
 Samenvatting van de Productkenmerken

|   |             |   |
|---|-------------|---|
| Immuunsysteemaandoeningen                                 | Vaak        | Overgevoeligheid, reactie van het anafylactoïde type  |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen                    | Niet bekend | Dehydratie, anorexie, hyponatriëmie, tumorlyssyndroom   |
| Zenuwstelselaandoeningen                                  | Vaak        | Perifere neuropathie, paresthesie, afname van osteotendineuze reflexen, sensorïele stoornissen, dysgeusie                             |
|   | Niet bekend | Cerebrovasculair accident*, Reversibel Posterieur Leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS)  |
| Oogaandoeningen   | Vaak        | Visuele stoornissen<br>Zeldzame gevallen van gezichtsverlies  |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen                      | Vaak        | Ototoxiciteit   |
| Hartaandoeningen  | Vaak        | Cardiovasculaire stoornis*  |
|   | Niet bekend | Hartfalen*, Kounis-syndroom   |
| Bloedvataandoeningen                                      | Niet bekend | Embolie*, hypertensie, hypotensie   |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak        | Respiratoire stoornis, interstitiële longziekte, bronchospasme  |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                              | Zeer vaak   | Braken, misselijkheid, buikpijn   |
|   | Vaak        | Diarree, constipatie, stoornis ter hoogte van muceuze membranen   |
|   | Niet bekend | Stomatitis, pancreatitis  |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | Vaak        | Alopecia, huidstoornis  |
|   | Niet bekend | Urticaria, huiduitslag, erytheem, pruritus  |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen            | Vaak        | Musculoskeletale stoornis   |
| 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   | Gedaalde creatinineklaring, gestegen bloedureum, gestegen alkalisch fosfatase in bloed, gestegen aspartaat                            |

|  |      |  |
|--|------|--|
|  |      | aminotransferase, abnormale leverfunctietesten, gedaald bloednatrium, gedaald bloedkalium, gedaald bloedcalcium, gedaald bloedmagnesium. |
|  | Vaak | Gestegen bloedbilirubine, gestegen bloedcreatinine, gestegen bloedurinezuur  |

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

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Hematologisch:

Myelosuppressie is de dosisbeperkende toxiciteit van Carbosin. Bij patiënten met normale baseline waarden treedt trombocytopenie met een aantal bloedplaatjes lager dan 50.000/mm<sup>3</sup> op bij 25% van de patiënten, neutropenie met een aantal granulocyten lager dan 1000/mm<sup>3</sup> bij 18% van de patiënten, en leukopenie met een aantal WBC lager dan 2000/mm<sup>3</sup> bij 14% van de patiënten. Het nadir treedt gewoonlijk op dag 21 op. Myelosuppressie kan verergerd zijn door de combinatie van Carbosin met andere myelosuppressieve verbindingen of behandelingsvormen.

Myelotoxiciteit is ernstiger bij eerder behandelde patiënten, in het bijzonder bij patiënten die eerder behandeld werden met cisplatine en bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten met een slechte functionele status vertoonden ook toegenomen leukopenie en trombocytopenie. Deze effecten, hoewel meestal reversibel, leidden tot infectieuze en hemorragische complicaties bij respectievelijk 4% en 5% van de patiënten die Carbosin kregen. Deze complicaties leidden tot de dood bij minder dan 1% van de patiënten.

Anemie met hemoglobinewaarden lager dan 8 g/dl werd waargenomen bij 15% van de patiënten met normale baseline waarden. De incidentie van anemie is toegenomen bij toenemende blootstelling aan Carbosin.

### Maagdarmstelsel:

Braken treedt op bij 65% van de patiënten, waarvan een derde ernstig is. Misselijkheid treedt op bij nog eens 15% van de patiënten. Eerder behandelde patiënten (in het bijzonder patiënten die eerder behandeld werden met cisplatine) lijken gevoeliger te zijn voor braken. Deze effecten verdwijnen gewoonlijk binnen de 24 uur na de behandeling en reageren meestal op of kunnen voorkomen worden door anti-emetica. Er is meer kans op braken als Carbosin wordt toegediend in combinatie met andere emetogene verbindingen.

De andere gastro-intestinale klachten waren pijn bij 8% van de patiënten, diarree, en constipatie bij 6% van de patiënten.

### Zenuwstelsel:

Perifere neuropathie (hoofdzakelijk paresthesieën en afname van osteotendineuze reflexen) trad op bij 4% van de patiënten die Carbosin toegediend kregen. Patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten die eerder behandeld werden met cisplatine, alsook patiënten die een langdurige behandeling met Carbosin krijgen, lijken een verhoogd risico te hebben.

Klinisch significante sensorische stoornissen (d.w.z. gezichtsstoornissen en smaakveranderingen) traden op bij 1% van de patiënten.

De globale frequentie van neurologische bijwerkingen lijkt verhoogd te zijn bij patiënten die Carbosin in combinatietherapie krijgen. Dit zou ook verband kunnen houden met de langere cumulatieve blootstelling.

### **Ototoxiciteit**

Gehoorstoornissen buiten het spraakbereik met gehoorverlies in de hoge frequenties (4000-8000 Hz) werden waargenomen in seriële audiometrische onderzoeken met een frequentie van 15%. Er werden zeer zeldzame gevallen van hypacusis gerapporteerd.

Bij patiënten die reeds gehoorverlies hebben geleden door een behandeling met cisplatine, treedt soms een verdere verslechtering van de gehoorfunctie op tijdens de behandeling met carboplatine.

### **Nieren:**

Bij toediening in de gebruikelijke dosissen kwam de ontwikkeling van een abnormale nierfunctie soms voor, ondanks het feit dat Carbosin werd toegediend zonder hydratatie met grote vloeistofvolumes en/of geforceerde diurese. Stijging van serumcreatinine treedt op bij 6% van de patiënten, stijging van BUN (bloed ureum-stikstof) treedt op bij 14% van de patiënten, en stijging van urinezuur bij 5% van de patiënten. Deze stijgingen zijn gewoonlijk mild en reversibel bij ongeveer de helft van de patiënten. De creatinineklaring bleek de meest gevoelige meting van de nierfunctie te zijn bij patiënten die Carbosin kregen. Zevenentwintig procent (27%) van de patiënten met een baseline waarde van 60 ml/min of hoger vertoonde een daling van de creatinineklaring tijdens de behandeling met Carbosin.

### **Elektrolyten:**

Dalingen van serum natrium, kalium, calcium en magnesium treden op bij respectievelijk 29%, 20%, 22% en 29% van de patiënten. In het bijzonder werden gevallen van vroegtijdige hyponatriëmie gerapporteerd. De elektrolytenverliezen zijn licht en veroorzaken meestal geen klinische symptomen.

### **Lever:**

Bij patiënten met normale baseline waarden werd een verandering van de leverfunctie waargenomen, inclusief een verhoging van totale bilirubine bij 5%, SGOT bij 15%, en alkalisch fosfatase bij 24% van de patiënten. Deze wijzigingen waren meestal mild en reversibel bij ongeveer de helft van de patiënten. In een beperkte reeks van patiënten die zeer hoge doseringen van Carbosin en autologe beenmergtransplantatie kregen, werd een ernstige verhoging van de leverfunctietesten waargenomen.

Gevalen van acute, fulminante levercelnecrose traden op na toediening van hoge dosissen carboplatine.

### **Allergische reacties:**

Anafylactische reacties die soms fataal zijn, kunnen optreden binnen enkele minuten na de injectie van het product: oedeem van het gezicht, dyspnoe, tachycardie, lage bloeddruk, urticaria, anafylactische shock, bronchospasme.

**Andere bijwerkingen:**

Na cytostatische combinatietherapieën op basis van carboplatine werden secundaire acute maligniteiten gerapporteerd.

Alopecia, koorts en rillingen, mucositis, asthenie, malaise, alsook dysgeusie werden occasioneel waargenomen.

In geïsoleerde gevallen werd een hemolytisch uremisch syndroom waargenomen.

Geïsoleerde gevallen van cardiovasculaire accidenten (hartfalen, embolie), alsook geïsoleerde gevallen van cerebrovasculaire accidenten, werden gerapporteerd.

Er werden gevallen van hypertensie gerapporteerd.

**Lokale reacties:**

Er werden reacties op de injectieplaats (brandend gevoel, pijn, roodheid, zwelling, urticaria, necrose in verband met extravasatie) gerapporteerd.

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 – [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - Afdeling Vigilantie - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9. Overdosering**

Bij overdosering kunnen complicaties op het gebied van myelosuppressie en lever-, nier- en gehoorfunctievermindering worden verwacht. Een overdosering kan gepaard gaan met nierfalen. Er is een verband gemeld tussen voorbijgaande visuele stoornissen en te hoge doses bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Er is geen antidotum bekend voor directe bestrijding van overdosering met carboplatine. De toediening van dosissen die hoger waren dan de aanbevolen dosissen heeft geleid tot gezichtsverlies (zie rubriek 4.4)

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen en immunomodulatoren:  
platinumderivaten  
ATC code: L01XA02

Carboplatine is een platinum-coördinatiecomplex dat na afsplitsing van het cyclobutaandicarboxylaate gedeelte en vervolgens wateropname van de molecule, reageert met DNA, hoofdzakelijk "interstrand DNA crosslinks" vormend.

Carboplatine gaat evenals cisplatine een reactie aan met nucleofiele bindingsplaatsen van DNA en veroorzaakt kruisverbindingen binnen en tussen DNA strenggen met als gevolg een remming van de celproliferatie.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van carboplatine nemen de plasmaspiegels van de intacte molecule bifasisch af, met een initieel halfwaardetijd van 1-2 uur ( $t_{1/2\alpha}$ ) en een terminaal halfwaardetijd ( $t_{1/2\beta}$ ) van 3-6 uur.

Na intraveneuze toediening van carboplatine bestaat er een lineair verband tussen de dosis en de concentratie in plasma van het totale en het vrije ultrafiltrerebaar platinum.

Ongewijzigd carboplatine wordt wezenlijk niet aan plasmaproteinen gebonden. Daartegenover wordt ongeveer 87% van het plasma-platinum irreversibel aan eiwitten gebonden binnen de 24 uur na toediening en wordt traag geëlimineerd ( $t_{1/2}$  5 dagen).

Plasma-klaring van ongewijzigd carboplatine gebeurt voornamelijk via renale excretie: ongeveer 70% van de totale doses wordt binnen de 24 uur uitgescheiden.

De totale lichaamsklaring en de renale klaring van het vrije ultrafiltrerebaar platinum correleert met de glomerulaire filtratiesnelheid, maar niet met de tubulaire secretie.

Bij patiënten met een slechte renale functie (creatinine klaring < 60 ml/min), verlaagt de carboplatine-excretie met een dalende creatinineklaring; lagere doses carboplatine moeten bij deze patiënten toegediend worden.

## 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten is carboplatine embryotoxisch en teratogeen gebleken. (Zie rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

Mannitol  
Water voor injectie

## **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Contact met aluminiumbevattend injectie- of infusiemateriaal moet worden vermeden.

## **6.3. Houdbaarheid**

24 maanden.

## **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C, ter bescherming tegen licht. De vervaldatum is op de verpakking vermeld na "EXP": maand-jaar. De eerste twee cijfers geven de maand aan, de laatste vier cijfers het jaar. De vervaldatum is de laatste dag van de maand.

Houdbaarheid na verdunnen: 3 uur bij bewaren beneden 25°C, ter bescherming tegen licht.  
24 uur bij bewaren bij 2 – 8°C

## **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Carbosin 50 mg concentraat voor oplossing voor infusie

- Injectieflacons bevattende 5 ml = 50 mg.  
Verpakkingen met 1 of 10 injectieflacons.

Carbosin 150 mg concentraat voor oplossing voor infusie

- Injectieflacons bevattende 15 ml = 150 mg.  
Verpakkingen met 1 of 10 injectieflacons.

Carbosin 450 mg concentraat voor oplossing voor infusie

- Injectieflacons bevattende 45 ml = 450 mg.  
Verpakkingen met 1 of 10 injectieflacons.

Carbosin 600 mg concentraat voor oplossing voor infusie

- Injectieflacons bevattende 60 ml = 600 mg.  
Verpakkingen met 1 of 10 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

*Verdunning van Carbosin 10 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie*

Het concentraat moet verder worden verdund met glucose 5% of met NaCl 0,9% tot een geschikt volume met een minimale concentratie van 0,5 mg/ml.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

Carbosin 50 mg: BE170222  
Carbosin 150 mg: BE170283  
Carbosin 450 mg: BE170292  
Carbosin 600 mg: BE276936

### **Afleveringswijze**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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

Carbosin 50 mg - Carbosin 150 mg - Carbosin 450 mg

Datum van eerste verlening van de vergunning: juni 1995  
Datum van laatste verlenging: april 2003

Carbosin 600 mg

Datum van eerste verlening van de vergunning: november 2005  
Datum van laatste verlenging: juli 2012

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van laatste herziening van de tekst: 02/2026.  
Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026.