

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carboplatin Accord 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 injectieflacon van 5 ml bevat 50 mg carboplatine

Elke injectieflacon van 15 ml bevat 150 mg carboplatine

Elke injectieflacon van 45 ml bevat 450 mg carboplatine

Elke injectieflacon 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 lichtgele oplossing zonder neerslag.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Carboplatine wordt gebruikt 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/m<sup>2</sup>, 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 behandeling met carboplatine	Voorheen onbehandeld

4-6 mg/ml.min	Enkelvoudige behandeling met carboplatine	Voorheen behandeld
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/m<sup>2</sup>.

De behandeling mag niet eerder worden herhaald dan vier weken na het voorgaande carboplatineregime en/of tot het aantal neutrofielen ten minste 2000/mm<sup>3</sup> en het aantal trombocyten ten minste 100.000/mm<sup>3</sup> bedraagt.

De aanvangsdosering moet worden gereduceerd met 20-25% voor patiënten met risicofactoren zoals een eerdere behandeling met myelosuppressieve middelen en/of 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 en behandelingschema's met carboplatine.

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 moeten worden gemonitord.

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 <sup>2</sup> i.v.
16-40 ml/min	200 mg/m <sup>2</sup> 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.

#### Oudere patiënten:

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

### Pediatrische patiënten

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

### Wijze van toediening

Carboplatine Accord dient alleen intraveneus te worden toegediend. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Carboplatine is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- patiënten met ernstige myelosuppressie.
- patiënten met bestaande ernstige nierinsufficiëntie (met een creatinineklaring  $\leq 30$  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 nierinsufficiëntie 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 en de nier- en leverfunctie moeten nauwgezet worden gemonitord. 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 wordt 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 voor hun ziekte of met cisplatine, patiënten met slechte *performance status* of bij oudere patiënten. De nierfunctieparameters moeten vóór, tijdens en na carboplatinetherapie beoordeeld worden.

### *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 alleen 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 het aantal neutrofielen onder 2000 cellen/mm<sup>3</sup> daalt of de bloedplaatjestelling minder dan 100.000 cellen /mm<sup>3</sup> 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.

De myelosuppressie die ontstaan is door de behandeling met carboplatine hangt nauw samen met de renale klaring. Patiënten met abnormale nierfuncties of die tegelijkertijd worden behandeld met andere nefrotoxische middelen, zullen waarschijnlijk langer en ernstiger lijden aan myelosuppressie, vooral trombocytopenie. Bij deze patiëntengroepen moeten de aanvangsdoseringen van carboplatine op passende wijze verlaagd worden (zie rubriek 4.2) en de effecten zorgvuldig gevolgd worden door middel van frequentie bloedtellingen tussen kuren.

De effecten van myelosuppressie kunnen additief zijn aan die van gelijktijdige chemotherapie. Combinatietherapie met andere myelosuppressieve middelen kunnen aanpassing van dosering/timing van schema's vereisen om additieve effecten te minimaliseren.

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

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

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

#### *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 hemoglobinewaarde met gelijktijdige trombocytopenie, verhoging van serumbilirubine, serumcreatinine, bloeddureumstikstof 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).

#### *Renale toxiciteit*

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

hydratieprogramma 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*

Gevalen 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 uitzaaingen in de lever.

#### *Tumorlyssyndroom (TLS)*

In post-marketing ervaring 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 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 dit vaker voor bij patiënten ouder dan 65 jaar en/of bij patiënten die eerder met cisplatine werden behandeld. Monitoring 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 posterieure-leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)*

Gevalen van reversibel posterieure-leuko-encefalopathiesyndroom (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.

#### *Overige*

Tijdens de carboplatinebehandeling zijn gehoorproblemen gemeld. De ototoxiciteit kan bij kinderen meer uitgesproken zijn en komt vaker voor bij patiënten die eerder met cisplatine zijn behandeld. Bij pediatrische patiënten is gehoorverlies dat later is ontstaan, gemeld. Bij deze populatie wordt aanbevolen het gehoor gedurende lange tijd te controleren.

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).

#### **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, injectiespuiten, 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 tijdens ziektes 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). 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:

- Ciclosporine (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 middelen moeten zonnodig de dosering en het behandelingschema worden aangepast om de additieve myelosuppressieve effecten tot een minimum te beperken.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Carboplatine kan schadelijk zijn voor de foetus als het aan een zwangere vrouw wordt toegediend. Carboplatine blijkt embryotoxisch en teratogeen bij ratten die het middel kregen tijdens de organogenese. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen uitgevoerd.

Het veilige gebruik van carboplatine tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld: zowel mannen als vrouwen die carboplatine krijgen, moeten ingelicht worden omtrent de kans op bijwerkingen bij de nakomelingen (zie rubriek 5.3). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geadviseerd worden om zwangerschap te vermijden door effectieve anticonceptie te gebruiken, en moeten volledig op de hoogte gesteld worden van een mogelijk schadelijk effect op de foetus als ze tijdens de behandeling met carboplatine zwanger worden. Carboplatine mag niet worden gebruikt door zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die zwanger zouden kunnen worden, tenzij de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of carboplatine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Om mogelijke schadelijke effecten bij de zuigeling te voorkomen, moet de borstvoeding tijdens de behandeling met carboplatine worden gestaakt.

### Vruchtbaarheid

Bij patiënten die een antineoplastische behandeling krijgen kan gonadale suppressie optreden, met amenorroe of azoöspermie tot gevolg. Deze effecten lijken verband te houden met de dosering en behandelduur, en kunnen irreversibel zijn. Het voorspellen van de mate van testiculaire of ovariële functievermindering wordt gecompliceerd door het veelvuldig gebruik van combinaties van meerdere antineoplastica, waardoor het moeilijk is om de effecten van de individuele middelen te beoordelen.

Seksueel volwassen mannen die met carboplatine worden behandeld, wordt aangeraden geen kind te verwekken tijdens de behandeling en nog 6 maanden daarna. Mannelijke patiënten dienen vóór het begin van de behandeling advies in te winnen over het opslaan van sperma vanwege de kans op irreversibele infertiliteit na de carboplatinebehandeling.

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

<b>Systeem / orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>MedDRA-term</b>
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	Zeer vaak	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, anemie
	Vaak	Bloeding*
	Niet bekend	Beenmergfalen, hemolytisch-uremisch syndroom, hemolytische anemie
	Zelden	Febriele neutropenie,
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, anafylactoïde reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Dehydratie, anorexie, tumorlysisyndroom, hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Perifere neuropathie, paresthesie, verminderde osteotendineuze reflexen, sensorische stoornis, dysgeusie
	Niet bekend	Cerebrovasculair accident*, Reversibel posterieur leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS), encefalopathie
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornis (waaronder zeldzame gevallen van gezichtsverlies)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Ototoxiciteit
Hartaandoeningen	Vaak	Cardiovasculaire aandoeningen*
	Niet bekend	Hartfalen*
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Embolie*, hypertensie, hypotensie, veno-occlusieve ziekte**
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Ademhalingsstoornis, interstitiële longaandoening, bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken, misselijkheid, buikpijn
	Vaak	Diarree, obstipatie, slijmvlies-aandoening
	Niet bekend	Stomatitis, pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecie, huidaandoening



	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 bloednatrium, 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 voorvallen.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Myelosuppressie is de dosisbeperkende toxiciteit van een carboplatine. Bij patiënten met normale uitgangswaarden komt bij 25% van de patiënten trombocytopenie voor met aantallen bloedplaatjes <50.000/ mm<sup>3</sup>, 18% van de patiënten krijgt neutropenie met aantallen granulocyten <1000/mm<sup>3</sup>, en 14% krijgt leukopenie met aantallen witte bloedcellen <2000/mm<sup>3</sup>. Het nadir treedt meestal op dag 21 op. De myelosuppressie kan verergeren door een 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 respectievelijk 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 <8g/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 *performance status* 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 x 10<sup>9</sup>/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  $1 \times 10^9/l$  komt in ongeveer een vijfde van de patiënten voor. Anemie met hemoglobinewaarden van minder dan 9,5 mg/100ml 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 dyspneu. Dit moet in overweging worden genomen als overgevoeligheid van de longen wordt uitgesloten (zie Algemene aandoeningen hieronder).

Maagdarmsstelselaandoeningen

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 anti-emetica 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 maagdarmlichtheden 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 blindheid 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 gehoorscheppte in de hoge frequenties (4000-8000 Hz) waargenomen. Er zijn zeer zeldzame gevallen van hypacusie gemeld.

*Vaak:*

Tinnitus werd ook vaak gemeld. Geheeroverlies 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 pediatische patiënten klinisch significant geheeroverlies 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.

#### 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

Anafylactische reacties, soms met fatale afloop, komen mogelijk in de minuten na injectie van het product ontstaan: oedeem van het gezicht, dyspneu, tachycardie, lage bloeddruk, urticaria, anafylactische shock, bronchospasme.

Koorts zonder duidelijke oorzaak is ook gemeld.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Erythemateuze huiduitslag, 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 respectievelijk 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 (branderig gevoel, pijn, roodheid, zwelling, urticaria, en necrose in verband met extravasatie).

Soms zijn koorts, koude rillingen en mucositis waargenomen.

## Lever- en galaandoeningen

*Zeer vaak:* Het gehalte aan alkalische fosfatase is vaker verhoogd dan SGOT, SGPT of totaal bilirubine. De meerderheid van deze afwijkingen verdwijnt spontaan tijdens de behandeling.

*Zelden:* Na toediening van hogere doses carboplatine dan de aanbevolen doses is ernstige leverfunctiestoornis gemeld (inclusief acute levernecrose).

## 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Tijdens klinische onderzoeken is er geen overdosering opgetreden.

### ***Symptomen:***

Symptomen kunnen omvatten: myelosuppressie, vermindering van de renale, hepatische en auditieve functie. Er zijn meldingen van doses tot 1600 mg/m<sup>2</sup>, waarbij patiënten zich ernstig ziek voelden en diarree en alopecia kregen. Het gebruik van doses hoger dan aanbevolen dosis carboplatine is in verband gebracht met blindheid (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: LO1X A02

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

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn 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  $\geq 60$  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/m<sup>2</sup>) namen de plasmaspiegels van totaal platina en vrij (ultrafilterbaar) platina volgens eersteordekinetiek bifasisch af. De halfwaardetijd van de initiële fase (t alfa) voor vrij platina 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 pediatriese 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. 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 (zie rubriek 4.5).

### **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 injectieflacon in de kartonnen verpakking om de vloeistof te beschermen tegen licht.

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

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

Carboplatine infusievloeistof is verkrijgbaar in een amberkleurige glazen injectieflacon (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, chlorobutyl rubberen stop / grijze Westar voorgewassen rubberen stop en een aluminium krimpstop.

1 glazen flacon enkelvoudig verpakt

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

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

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

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

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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% dextrose-oplossing of 0,9% 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 ontluichtingsnaald.

## **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**

RVG 100101

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2009

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.8, 5.2: 23 maart 2022