

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carboplatine Fresenius Kabi 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 oplossing zonder zichtbare deeltjes.

pH: 5,0 tot 7,0.

Osmolariteit: 200 – 300 mOsm/kg.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Carboplatine is geïndiceerd voor de behandeling van:

1. Progressief ovariumcarcinoom van epitheliale oorsprong als:
  - eerstelijnsbehandeling
  - tweedelijnsbehandeling, nadat andere behandelingen hebben gefaald.
2. Kleincellig longcarcinoom.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering en wijze van toediening:

Carboplatine mag uitsluitend langs intraveneuze weg worden toegediend. Voor onbehandelde volwassen patiënten met een normale nierfunctie, d.w.z. creatinineklaring > 60 ml/min, is de aanbevolen dosering van carboplatine 400 mg/m<sup>2</sup> in een eenmalige kortdurende i.v.-dosis, die wordt toegediend via een 15 tot 60 minuten durende infusie.

Voor het bepalen van de dosering kan als alternatief de onderstaande Calvert-formule worden gebruikt:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{doel AUC (mg/ml x min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$$

Doel AUC	Geplande chemotherapie	Behandelstatus patiënt
5-7 mg/ml.min	enkelvoudige behandeling met carboplatine	voorheen onbehandeld
4-6 mg/ml.min	enkelvoudige behandeling met carboplatine	voorheen behandeld
4-6 mg/ml.min	carboplatine plus cyclofosfamide	voorheen onbehandeld

Let op: Met de Calvert-formule wordt de totale dosis carboplatine berekend in mg, niet in mg/m<sup>2</sup>. De Calvert-formule dient niet te worden gebruikt bij patiënten die een uitgebreide voorbehandeling hebben gehad\*\*.

\*\*Onder uitgebreid voorbehandelde patiënten worden patiënten verstaan die een van de volgende behandelingsregimes hebben gehad:

- mitomycine C
- nitrosourea
- combinatietherapie met doxorubicine / cyclofosfamide / cisplatine
- combinatietherapie met 5 of meer geneesmiddelen
- radiotherapie  $\geq 4500$  rad, geconcentreerd op een gebied van 20 x 20 cm, of op meer dan één gebied.

De carboplatinetherapie dient te worden gestaakt bij non-respons van de tumor, progressieve ziekte en/of het optreden van onaanvaardbare bijwerkingen.

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

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

Voor eventuele toekomstige dosisaanpassingen wordt tijdens de eerste behandeling met carboplatine bepaling van de hematologische dalwaarden door middel van wekelijkse bloedtellingen aanbevolen.

Naalden of intraveneuze sets die aluminium onderdelen bevatten die in aanraking komen met de carboplatine injectie dienen niet gebruikt te worden voor de voorbereiding of toediening. Aluminium reageert namelijk met de carboplatine injectie en veroorzaakt neerslagvorming en/of verlies van de werkzaamheid.

De veiligheidsmaatregelen voor gevaarlijke stoffen dienen te worden nageleefd voor bereiding en toediening. Voorbereiding moeten worden uitgevoerd door personeel dat is opgeleid in het veilig gebruik tijdens het dragen van beschermende handschoenen, gezichtsmasker en beschermende kleding.

#### Nierfunctiestoornis:

Patiënten met een creatinineklaring van minder dan 60 ml/min lopen een verhoogd risico op ernstige myelosuppressie. De frequentie van ernstige leukopenie, neutropenie of trombocytopenie werd gehandhaafd op ongeveer 25% bij de volgende doseringsaanbevelingen:

<u>Creatinineklaring bij aanvang</u>	<u>Aanvangsdosis (dag 1)</u>
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 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 volgens de verdraagbaarheid van de patiënt en het aanvaardbare niveau voor myelosuppressie.

#### Combinatietherapie:

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

#### Ouderen:

Bij patiënten ouder dan 65 jaar kan de aanpassing van de eerste of volgende dosis noodzakelijk zijn, afhankelijk van de lichamelijke toestand en de nierfunctie van de patiënt.

#### Pediatrische patiënten:

Er is onvoldoende informatie beschikbaar om een dosering aan te bevelen voor pediatrische patiënten.

### Wijze van toediening

Carboplatine mag enkel op intraveneuze wijze toegediend worden

Voorafgaand aan de infusie moet het geneesmiddel worden verdund. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De veiligheidsmaatregelen voor gevaarlijke stoffen moeten worden nageleefd bij de bereiding en toediening. De bereiding moet worden gedaan door personeel dat opgeleid is in het veilige gebruik en door het dragen van beschermende handschoenen, een gezichtsmasker en beschermende kleding.

### **4.3 Contra-indicaties**

Carboplatine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor andere platinaverbindingen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- ernstige myelosuppressie
- bloedende tumoren
- bestaande ernstige nierinsufficiëntie (met een creatinineklaring < 30 ml per minuut), tenzij volgens de arts en de patiënt de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de risico's.
- gelijktijdig gebruik met het vaccin tegen gele koorts (zie rubriek 4.5)

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

#### **Waarschuwingen:**

Carboplatine moet worden toegediend door personen die onder supervisie staan van een gekwalificeerd arts met ervaring in de toepassing van antineoplastische behandelingen. Bloedtellingen, evenals nier- en leverfunctietesten moet worden uitgevoerd op regelmatige tijdstippen en het geneesmiddel moet worden stopgezet wanneer er een abnormale beenmergdepressie of een abnormale nier- of leverfunctietest wordt waargenomen.

Er moeten diagnostische en behandelingsfaciliteiten beschikbaar zijn voor het uitvoeren van de behandeling en voor het behandelen van mogelijke complicaties.

#### **Hematologische toxiciteit**

Kuren met een infuus met carboplatine mogen onder normale omstandigheden niet vaker dan maandelijks worden herhaald. Leukopenie, neutropenie en trombocytopenie zijn dosisgebonden en dosisbeperkend. Tijdens de behandeling met carboplatine injectie en, in geval van toxiciteit, dient frequent gecontroleerd te worden d.m.v. perifeer bloedonderzoek totdat herstel is bereikt. De mediane dag van dalwaarde is dag 21 bij patiënten die een enkele carboplatine injectie krijgen en dag 15 bij patiënten die carboplatine injectie in combinatie met andere chemotherapeutische middelen krijgen.

Doorgaans mogen enkelvoudige intermitterende kuren met carboplatine injectie pas worden herhaald als het aantal leukocyten, neutrofielen en bloedplaatjes opnieuw normaal is. De behandeling mag niet worden herhaald tot 4 weken na de laatste carboplatine injectiekuur en/of tot het aantal neutrofielen ten minste 2.000 cellen/mm<sup>3</sup> bedraagt en het aantal bloedplaatjes ten minste 100.000 cellen/mm<sup>3</sup>.

Anemie komt vaak voor en is cumulatief; in zeer zeldzame gevallen is een transfusie noodzakelijk.

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

Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) is een levensbedreigende bijwerking. De behandeling met carboplatine moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van het voorkomen van micro-angiopathische hemolytische anemie, zoals snelle hemoglobine daling met gelijktijdige trombocytopenie, stijging van het serumbilirubine, serumcreatinine, ureumstikstof of LDL in het bloed. Nierfalen kan irreversibel zijn na het beëindigen van de behandeling waardoor dialyse wellicht nodig is.

Myelosuppressie is erger bij patiënten die eerder werden behandeld (in het bijzonder met cisplatine) en/of die een nierfunctiestoornis hebben. Bij deze groepen van patiënten moeten de eerste doseringen van carboplatine injectie dienovereenkomstig worden verlaagd (zie rubriek 4.2) en moeten de effecten zorgvuldig worden gecontroleerd d.m.v. frequente bloedtellingen tussen de kuren.

Een combinatietherapie van carboplatine injectie met andere behandelingsvormen van myelosuppressie moet uiterst zorgvuldig worden gepland met betrekking tot doseringen en tijdstippen om aanvullende effecten tot een minimum te beperken.

Bij patiënten met ernstige myelosuppressie kan een ondersteunende behandeling met transfusie noodzakelijk zijn.

Hemolytische anemie met de aanwezigheid van serologische geneesmiddelopgewekte 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).

Naast de effecten van gelijktijdige chemotherapie kunnen de effecten van myelosuppressie er bij komen. Patiënten met ernstige en aanhoudende myelosuppressie hebben een grote kans op infectieuze complicaties waaronder deze met fatale uitkomst (zie rubriek 4.8). Als deze bijwerkingen voorkomen dient de behandeling met carboplatine te worden onderbroken en dosisaanpassing of staking van de therapie moet worden overwogen.

#### **Lever- en/of nierinsufficiëntie**

Een nier- en leverfunctiestoornis kan voorkomen met carboplatine. Zeer hoge doses carboplatine ( $\geq 5$  maal de aanbevolen dosis van één middel) hebben tot ernstige afwijkingen in de lever- en/of nierfunctie geleid. Het is niet duidelijk of een geschikt hydratatieprogramma de effecten op de nierfunctie kan voorkomen. De dosis moet worden verlaagd of de behandeling moet worden stopgezet in geval van een matige tot ernstige wijziging van de nier- of leverfunctietestwaarden (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is het effect van carboplatine op het hematopoëtische systeem meer uitgesproken en duurt het langer dan bij patiënten met een normale nierfunctie. In deze risicogroep moet een behandeling met carboplatine uiterst voorzichtig geschieden (zie rubriek 4.2). Hoewel er geen klinische aanwijzingen zijn voor verergerende nefrotoxiciteit, wordt aanbevolen om carboplatine niet te combineren met aminoglycosiden of andere nefrotoxische stoffen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die al eerder nefrotoxiciteit ten gevolge van een behandeling met cisplatine hadden, is een nierfunctiestoornis waarschijnlijker.

#### **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.

#### **Allergische reacties**

Zoals met andere geneesmiddelen op basis van platina kunnen allergische reacties optreden die meestal tijdens perfusie voorkomen waardoor de perfusie moet worden gestaakt en een geschikte symptomatische behandeling moet worden ingesteld. Er zijn zeldzame allergische reacties op carboplatine gemeld, bijv. erythemateuze uitslag, koorts zonder duidelijke oorzaak of pruritus. Zelden hebben anafylaxie, angiooedeem en anafylactoïde reacties inclusief bronchospasme, urticaria en oedeem in het gezicht plaatsgevonden. Kruisreacties, die soms fataal zijn, zijn gemeld met alle platinaverbindingen (zie rubriek 4.3 en rubriek 4.8).

Patiënten moeten nauwlettend worden opgevolgd voor mogelijke allergische reacties en behandeld met gepaste ondersteunende therapie, inclusief antihistaminica, adrenaline en/of glucocorticoiden.

De kans op toxiciteit is waarschijnlijk groter en toxiciteit is waarschijnlijk ernstiger bij patiënten die een intensieve eerdere behandeling hebben gekregen voor hun ziekte, bij patiënten met een slechte functioneringsscore en bij oudere patiënten. De nierfunctieparameters moeten voor, tijdens en na een behandeling met carboplatine worden geëvalueerd.

### Neurotoxiciteit

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

Visusstoornissen, met inbegrip van verlies van het gezichtsvermogen, zijn gemeld na het gebruik van carboplatine injectie 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 te herstellen of in significante mate te herstellen.

### Reversibele Posterieure Leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS)

Er zijn gevallen van Reversibele Posterieure Leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS, ook bekend als PRES, Posterieure Reversibele Encefalopathie Syndroom) gemeld bij patiënten die carboplatine kregen in een combinatiechemotherapie. RPLS is een zeldzame, omkeerbare, snel optredende neurologische aandoening die kan leiden tot convulsies, hypertensie, hoofdpijn, verwardheid, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen (zie rubriek 4.8). De diagnose RPLS wordt gesteld op basis van hersenscans, bij voorkeur MRI (Magnetic Resonance Imaging).

### Ototoxiciteit

Gehoorstoornissen zijn gemeld tijdens behandeling met carboplatine.

#### Ototoxiciteit bij kinderen

Bij kinderen kan ototoxiciteit meer uitgesproken zijn. Gevallen van gehoorverlies dat op een later tijdstip optrad, zijn gemeld bij pediatrie patiënten. Bij deze populatie wordt een langdurige audiometrische opvolging aanbevolen.

### 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.

### **Geriatrisch gebruik:**

In onderzoek met een combinatietherapie met carboplatine en cyclofosfamide bleken oudere patiënten die met carboplatine werden behandeld vatbaarder te zijn voor ernstige trombocytopenie dan jongere patiënten. Omdat bij ouderen de nierfunctie vaak verminderd is, moet rekening worden gehouden met de nierfunctie bij het bepalen van de dosering (zie rubriek 4.2).

### Vaccinaties

Toediening van levende of levende, afgezwakte vaccins bij patiënten met immunodeficiëntie als gevolg van chemotherapeutische middelen, waaronder carboplatine, kan leiden tot ernstige of fatale infecties. Vaccinatie met een levend vaccin moet worden vermeden bij patiënten die carboplatine toegediend krijgen. Dode of geïnactiveerde vaccins kunnen worden toegediend; de reactie op dergelijke vaccins kan echter minder zijn.

### Overige

Het carcinogeen potentieel van carboplatine is niet onderzocht, maar van mutagene stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme is carcinogeniciteit gemeld (zie rubriek 5.3). De veiligheid en werkzaamheid van carboplatine bij kinderen zijn niet aangetoond. Carboplatine kan misselijkheid en

braken veroorzaken. Er is gemeld dat premedicatie met anti emetica nuttig kan zijn bij het verminderen van de frequentie en de ernst van deze bijwerkingen.

Apparatuur die aluminium bevat, mag niet worden gebruikt tijdens het bereiden en toedienen van carboplatine (zie rubriek 6.2). Aluminium reageert met carboplatine injectie, wat leidt tot de vorming van precipitaat en/of verlies van de werkzaamheid.

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

Wanneer carboplatine met andere myelosuppressieve verbindingen of radiotherapie wordt gecombineerd, kan het myelosuppressieve effect van carboplatine en/of van de andere verbindingen meer uitgesproken zijn. Patiënten die tegelijkertijd met andere nefrotoxische middelen worden behandeld, krijgen wellicht een ernstigere en een langer durende myelotoxiciteit ten gevolge van de verminderde renale klaring van carboplatine.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd

- Gelekoortsvaccin: risico op gegeneraliseerde ziekte die fataal afloopt als gevolg van het vaccin (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

- Levende, afgezwakte vaccins (met uitzondering van gele koorts): risico op systemische, mogelijk fatale ziekte. Dit risico is groter bij patiënten die al immunodeficiënt zijn als gevolg van hun onderliggende ziekte. Gebruik een geïnactiveerd vaccin indien deze situatie van toepassing is (poliomyelitis).
- Fenytoïne, fosfenytoïne: risico op verergering van epileptische aanvallen als gevolg van de geringere absorptie van fenytoïne in het spijsverteringsstelsel door het cytotoxicum of risico op grotere toxiciteit of verlies van werkzaamheid van het cytotoxicum als gevolg van sterker levermetabolisme door fenytoïne.

Gelijktijdig gebruik waarmee rekening moet worden gehouden

- Chelaterende middelen – verminderd effect van carboplatine
- Cyclosporine (en door extrapolatie tacrolimus en sirolimus): overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.
- Aminoglycosiden: Er dient rekening te worden gehouden met het gelijktijdige gebruik van carboplatine en aminoglycoside-antibiotica als gevolg van de cumulatieve nefrotoxiciteit en ototoxiciteit, in het bijzonder bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.
- Lisdiuretica: Er dient rekening te worden gehouden met het gelijktijdige gebruik van carboplatine en lisdiuretica als gevolg van de cumulatieve nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.
- Door een groter risico op trombose bij tumoren wordt vaak een behandeling gegeven met anticoagulantia. Door de sterke onderlinge variabiliteit tussen patiënten met betrekking tot de coagulabiliteit en de mogelijke interactie tussen orale anticoagulantia en chemotherapie tegen kanker moet de INR-controle vaker worden uitgevoerd, als besloten wordt om de patiënt met VKA te behandelen. Voorzichtigheid is geboden en een frequentere INR-controle wordt aanbevolen bij een gelijktijdige behandeling van warfarine en carboplatine, omdat een verhoogde INR is gemeld.

Carboplatine kan een interactie vertonen met aluminium waardoor zwart precipitaat wordt gevormd. Naalden, spuiten, katheters of i.v. toedieningssets die onderdelen van aluminium bevatten en die met carboplatine in contact zouden kunnen komen, mogen niet worden gebruikt voor het bereiden of toedienen van het geneesmiddel.

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

Zwangerschap

Carboplatine injectie kan schadelijk zijn voor de foetus wanneer het bij een zwangere vrouw wordt toegediend. Tijdens organogenese bleek carboplatine injectie embryotoxisch en teratogeen te zijn bij ratten die het geneesmiddel toegediend kregen. Er is geen gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij zwangere vrouwen.

Als dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënte zwanger wordt tijdens de behandeling met dit middel, moet zij op de hoogte worden gesteld van de mogelijke gevaren voor de foetus. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden aangeraden niet zwanger te worden.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of carboplatine injectie in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Als tijdens de periode dat borstvoeding wordt gegeven een behandeling noodzakelijk is, moet de borstvoeding worden stopgezet.

#### Vruchtbaarheid

Gonadale suppressie, resulterend in amenorroe of azoöspermie kan optreden bij patiënten die antineoplastische therapie krijgen toegediend. Deze effecten lijken gerelateerd te zijn aan de dosis en de duur van de behandeling en kunnen irreversibel zijn. De voorspelling van de graad van vermindering van de functie van de testikels of eierstokken wordt bemoeilijkt door het gezamenlijk gebruik van combinaties van verschillende antineoplastische middelen, waardoor het moeilijk wordt om de effecten van individuele middelen te beoordelen.

Mannen die met carboplatine worden behandeld wordt geadviseerd om geen kind te verwekken gedurende en tot 6 maanden na de behandeling, en om voorafgaand aan de behandeling advies in te winnen over conservatie van sperma vanwege een mogelijke irreversibele onvruchtbaarheid door de behandeling met carboplatine.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen dat ze een zwangerschap moeten vermijden. Carboplatine mag niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Als dit geneesmiddel gebruikt wordt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens behandeling met dit geneesmiddel, dient de patiënt geïnformeerd te worden over het mogelijke risico voor de foetus.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Carboplatine kan echter misselijkheid, braken, afwijkingen van het gezichtsvermogen en ototoxiciteit veroorzaken; daarom moeten patiënten te 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 1.893 patiënten die een enkele carboplatine injectie kregen en op postmarketingervaring.

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

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $\leq 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $\leq 1/1000$ )

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)	Soms	Secundaire maligniteit als gevolg van de behandeling
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, anemie
	Vaak	Bloeding*
	Zelden	Febriële neutropenie
	Niet bekend	Beenmergfalen, hemolytisch-uremisch syndroom
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, anafylactoïdeachtige reactie
	Zelden	Anafylaxie, anafylactische shock, angiooedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hyperuricaemia
	Zelden	Hyponatriëmie, anorexia
	Niet bekend	Dehydratatie, tumorlysisyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Perifere neuropathie, paresthesie, vermindering van osteotendineuze reflexen, sensorische stoornis, dysgeusie
	Zeer zelden	Cerebrovasculair accident*
	Niet bekend	Reversibele Posterieure Leuko-encefalopathie Syndroom (RPLS)
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornissen Zeldzame gevallen van verlies van het gezichtsvermogen
	Zelden	Neuritis optica
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer vaak	Subklinische afname van de scherppte in horen, bestaande uit hoogfrequentie (4000-8000 Hz) gehoorverlies
	Vaak	Oorsuizen, ototoxiciteit
Hartaandoeningen	Vaak	Cardiovasculaire aandoeningen*
	Zeer zelden	Hartfalen*
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Embolie*, hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Ademhalingsstoornis, interstitiële longaandoening, bronchospasme



Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken, misselijkheid, buikpijn
	Vaak	Diarree, constipatie, slijmvliesstoornis
	Niet bekend	Stomatitis, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Ernstige leverfunctiestoornis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecia, huidaandoening, urticaria, huiduitslag, erythema, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Vaak	Skeletspierstelselaandoening
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Urogenitale aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Asthenie
	Vaak	Griepachtig syndroom
	Soms	Koorts en koude rillingen zonder aanwijzingen voor infectie, necrose op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, extravasatie op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, malaise
Onderzoeken	Zeer vaak	Renale creatinineklaring verlaagd, verhoogd ureumgehalte in het bloed, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, afwijkende leverfunctietestwaarden, verlaagd natriumgehalte in het bloed, verlaagd kaliumgehalte in het bloed, verlaagd calciumgehalte in het bloed, verlaagd magnesiumgehalte in het bloed
	Vaak	Verhoogd bilirubinegehalte in bloed, verhoogd creatininegehalte in bloed, verhoogd urinezuur in bloed

\* Fataal bij < 1%, fatale cardiovasculaire voorvallen bij < 1% waaronder een combinatie van hartfalen, embolie en cerebrovasculair accident.

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

Secundaire maligniteiten (waaronder promyelocytair leukemie die 6 jaar na een monotherapie met carboplatine en voorafgaande bestraling optrad) zijn gemeld na toediening van alleen carboplatine of bij een combinatietherapie (het oorzakelijke verband is niet vastgelegd).

### **Hematologisch**

Myelosuppressie is de dosisbeperkende toxiciteit van carboplatine injectie. Bij patiënten met normale aanvangswaarden treedt bij 25% van de patiënten trombocytopenie op waarbij het aantal bloedplaatjes minder dan 50.000/mm<sup>3</sup> bedraagt, bij 18% van de patiënten treedt neutropenie op waarbij het aantal granulocyten minder dan 1.000/mm<sup>3</sup> bedraagt en bij 14% van de patiënten treedt leukopenie op waarbij het aantal witte bloedcellen minder dan 2.000/mm<sup>3</sup> bedraagt. Doorgaans komt de dalwaarde op dag 21 voor.

Myelosuppressie kan verergeren door carboplatine injectie te combineren met andere myelosuppressieve verbindingen of behandelingsvormen.

Myelotoxiciteit is ernstiger bij al eerder behandelde patiënten, in het bijzonder bij patiënten die al eerder zijn behandeld met cisplatine en bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een slechte functioneringsscore kwam bovendien vaker leukopenie en trombocytopenie voor. Deze effecten, hoewel ze doorgaans omkeerbaar zijn, hebben tot infectieuze en hemorragische complicaties geleid bij respectievelijk 4% en 5% van de patiënten die carboplatine injectie toegediend kregen. Deze complicaties hebben bij minder dan 1% van de patiënten tot overlijden geleid.

Anemie met hemoglobinewaarden lager dan 8 g/dl zijn bij 15% van de patiënten met normale aanvangswaarden waargenomen. Anemie komt vaker voor bij een grotere blootstelling aan carboplatine injectie.

### **Immuunsysteemaandoeningen**

Allergische reacties:

Anafylaxieachtige reacties, soms met fatale afloop, komen mogelijk het vaakst voor in de minuten na injectie van het product: oedeem van het gezicht, dyspnoe, tachycardie, lage bloeddruk, urticaria, anafylactische shock, bronchospasme (zie rubriek 4.4).

Deze reacties zijn vergelijkbaar met de reacties die zijn waargenomen na toediening van andere verbindingen die platina bevatten en moeten worden behandeld met een geschikte ondersteunende therapie.

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Elektrolyten:

Een daling van het natrium-, kalium-, calcium- en magnesiumgehalte in serum komt voor bij respectievelijk 29%, 20%, 22% en 29% van de patiënten. Er zijn in het bijzonder gevallen van vroege hyponatriëmie gemeld. De elektrolytenverliezen zijn gering en verlopen meestal zonder enige klinische symptomen.

Neurologisch:

Perifere neuropathie (hoofdzakelijk paresthesieën en afname van osteotendineuze reflexen) kwam voor bij 4% van de patiënten die carboplatine injectie toegediend kregen. Patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten die al eerder met cisplatine werden behandeld evenals diegenen die langdurig met carboplatine injectie 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 injectie krijgen. Dit kan ook verband houden met de langere cumulatieve blootstelling.

### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

Ototoxiciteit: Gehoorstoornissen buiten het spraakbereik met stoornissen in het bereik van de hoge frequentie (4.000-8.000 Hz) werden vastgesteld in seriële audiometrische onderzoeken met een frequentie van 15%. In zeer zeldzame gevallen is hypacusis gemeld.

Bij patiënten met een al beschadigd gehoororgaan als gevolg van cisplatine, treedt soms tijdens een behandeling met carboplatine een verdere verslechtering van het gehoorvermogen op.

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Braken komt voor bij 65% van de patiënten; bij een derde van hen gaat het om een ernstige vorm.

Misselijkheid komt bij nog eens 15% voor. Al eerder behandelde patiënten (in het bijzonder patiënten die al eerder werden behandeld met cisplatine) blijken vatbaarder te zijn voor braken.

Doorgaans treden misselijkheid en braken pas 6 tot 12 uur na toediening van carboplatine op.

Deze effecten verdwijnen meestal binnen 24 uur na de behandeling en reageren meestal op of worden voorkomen door anti-emetica. Braken zal waarschijnlijk vaker optreden wanneer carboplatine injectie in combinatie met andere emetogene verbindingen wordt gegeven.

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

### **Lever- en galaandoeningen**

Bij patiënten met normale aanvangswaarden werd een verandering van de leverfunctie waargenomen, waaronder een verhoging van totaal bilirubine bij 5%, SGOT bij 15% en alkalische fosfatase bij 24% van de patiënten. Deze veranderingen waren doorgaans licht van aard en waren omkeerbaar bij ongeveer de helft van de patiënten.

Bij een beperkt aantal patiënten die zeer hoge doseringen van carboplatine injectie toegediend kregen en een autologe beenmergtransplantatie ondergingen, kwamen ernstige verhoogde leverfunctietestwaarden voor.

**Zelden:** Gevallen van acute, fulminante levercelnecrose kwamen voor na toediening van een hoge dosis carboplatine.

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Wanneer gebruikelijke doseringen worden gegeven, heeft zich soms een afwijkende nierfunctie ontwikkeld, ondanks het feit dat carboplatine injectie werd toegediend zonder hyperhydratatie en/of geforceerde diurese. Serumcreatinine is verhoogd bij 6% van de patiënten, ureumstikstof in bloed is verhoogd bij 14% en urinezuur is verhoogd bij 5% van de patiënten. Deze zijn gewoonlijk licht van aard en zijn omkeerbaar bij ongeveer de helft van de patiënten. De creatinineklaring bleek de gevoeligste nierfunctieparameter te zijn bij patiënten die carboplatine injectie toegediend kregen. Zevenentwintig procent (27%) van de patiënten met een aanvangswaarde van 60 ml/min of meer vertonen een vermindering van de creatinineklaring tijdens behandeling met carboplatine injectie. Bij patiënten die voor de behandeling met carboplatine een verminderde nierfunctie hadden, kan de incidentie en ernst van de nefrotoxiciteit toenemen. Het is niet duidelijk of een geschikt hydratatieprogramma een dergelijk effect kan verhelpen, maar dosisverlaging of staken van de behandeling is vereist bij aanwezigheid van een matige verandering van de nierfunctie (creatinineklaring 41-59 ml/min) of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 21-40 ml/min). Carboplatine is gecontraïndiceerd bij patiënten met een creatinineklaring van 20 ml/min of lager.

### **Andere bijwerkingen:**

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

Alopecia, koorts en rillingen, mucositis, asthenie, malaise evenals dysgeusie zijn af en toe waargenomen.

Geïsoleerde gevallen van hemolytisch-uremisch syndroom zijn gemeld.

Geïsoleerde gevallen van cardiovasculaire incidenten (hartinsufficiëntie, embolie) evenals geïsoleerde gevallen van cerebrovasculaire accidenten zijn gemeld.

Er zijn gevallen van hypertensie gemeld.

### **Lokale reacties:**

Reacties op de injectieplaats (branderig gevoel, pijn, roodheid, zwelling, urticaria, necrose als gevolg van extravasatie) zijn 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 nationale meldsysteem via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb via hun website, [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen van overdosering**

In Fase-I-onderzoek werd carboplatine toegediend in een dosering tot 1600 mg/m<sup>2</sup> i.v. per kuur. Bij deze dosering werden levensbedreigende hematologische bijwerkingen waargenomen, met granulocytopenie, trombocytopenie en anemie. De dalwaarden van granulocyten, trombocyten en hemoglobine werden gezien tussen dag 9 en dag 25 (gemiddeld: dag 12-17). De granulocyten hadden na 8-14 dagen (gemiddeld: 11) waarden bereikt van  $\geq 500/\mu\text{l}$  en de trombocyten na 3-8 dagen (gemiddeld: 7) waarden van  $\geq 25.000/\mu\text{l}$ .

De volgende niet-hematologische bijwerkingen traden eveneens op: nierfunctiestoornissen met een daling van de glomerulaire filtratiesnelheid van 50%, neuropathie, ototoxiciteit, verlies van het gezichtsvermogen, hyperbilirubinemie, mucositis, diarree, misselijkheid en braken met hoofdpijn, erytheem en ernstige infectie. In de meeste gevallen waren gehoorstoornissen van voorbijgaande aard en reversibel.

### **Behandeling van overdosering**

Er is geen antidotum bekend voor overdosering met carboplatine. De te verwachten complicaties van overdosering kunnen verband houden met zowel myelosuppressie als een verminderde lever- en nierfunctie. Beenmergtransplantatie en transfusies (trombocyten, bloed) kunnen effectieve maatregelen zijn bij de behandeling van hematologische bijwerkingen. Gebruik van hogere doseringen carboplatine dan aanbevolen, is in verband gebracht met gezichtsverlies (zie rubriek 4.4).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, platinahoudende verbindingen, ATC-Code: L01XA02

Carboplatine is een antineoplastische stof. De werkzaamheid is aangetoond tegen verschillende murine en humane cellijnen.

Carboplatine vertoonde een met cisplatine vergelijkbare activiteit tegen een grote verscheidenheid van tumoren ongeacht hun implantatieplaats.

#### Werkingsmechanisme

Alkalische elutietechnieken en DNA-bindingsonderzoek hebben de kwalitatief aan elkaar gelijke werkingsmechanismen van cisplatine en carboplatine aangetoond. Carboplatine veroorzaakt evenals cisplatine veranderingen in de superhelische conformatie van DNA, die overeenkomen met een "DNA-inkortingseffect".

#### Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten: bij kinderen zijn de veiligheid en werkzaamheid niet aangetoond (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Distributie

Herhaalde dosering gedurende vier achtereenvolgende dagen gaf geen stapeling van platina in het plasma.

#### Biotransformatie

De na toediening van carboplatine gemelde terminale eliminatiehalfwaardetijden van vrij ultrafiltrerebaar platina en carboplatine zijn bij de mens resp. 6 uur en 1,5 uur. In de initiële fase is het meeste vrij ultrafiltrerebaar platina aanwezig als carboplatine. De terminale plasmahalfwaardetijd van platina is 24 uur. Ongeveer 87% van het platina in plasma is binnen 24 uur aan eiwit gebonden.

#### Eliminatie

Carboplatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de urine, waarin ongeveer 70% van het toegediende platina binnen 24 uur wordt teruggevonden. Het geneesmiddel wordt grotendeels binnen 6 uur

uitgescheiden. De totale lichaams- en renale klaring van vrij ultrafilterbaar platina correleert met de glomerulaire filtratiesnelheid, maar niet de tubulaire secretie.

Bij kinderen is een carboplatineklaring gemeld die kan variëren met een factor 3-4 (zie rubriek 4.2 en 4.4). Bij volwassen patiënten geven literatuurgegevens aan dat de nierfunctie mogelijk bijdraagt aan de variatie in de carboplatineklaring.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Na toediening van carboplatine bij de mens is er een lineair verband tussen de dosering en de plasmaconcentraties van totaal en vrij ultrafilterbaar platina. Het oppervlak onder de plasmaconcentratie versus tijdcurve van het totaal platina verhoudt zich ook lineair tot de dosering als de creatinineklaring  $\geq 60$  ml/min is.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Carboplatine is bij ratten embryotoxisch en teratogeen gebleken. Het is *in vivo* en *in vitro* mutageen, en hoewel het carcinogeen potentieel van carboplatine niet is onderzocht, is van mutagene stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme carcinogeniciteit gemeld.

Toxiciteitsstudies hebben aangetoond dat de toediening van carboplatine extravasale weefselnecrose veroorzaakt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Carboplatine kan reageren met aluminium en een zwarte neerslag vormen. Naalden, spuitjes, katheters en intraveneuze sets met aluminium onderdelen die in contact kunnen komen met carboplatine mogen niet worden gebruikt voor de bereiding of toediening van carboplatine. Een precipitaat kan leiden tot een vermindering van de antineoplastische werking.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopend:

2 jaar

#### Na verdunning:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond na verdunning in Glucose 5% voor 96 uur bij 2-8°C en bij 20-25°C.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond na verdunning in Natriumchloride 0,9% voor 24 uur bij 2-8°C en 8 uur bij 20-25°C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het product echter direct worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt vallen de bewaartijden en -condities onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze mogen doorgaans niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische condities.

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

Ongeopende flacons: Bewaren beneden 25°C. Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml/15 ml/45 ml/60 ml concentraat voor oplossing in een kleurloze glazen injectieflacon (Ph.Eur., Type I) met een flurotec rubberen stop met een groene/blauwe/rode/gele aluminium flip-off cap voor elke verpakking. Elke injectieflacon is verpakt met een beschermende plastic folie en kan al dan niet verpakt zijn in een plastic container.

Verpakkingsgrootte:  
1 injectieflacon

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte product dient te worden verwijderd.

### Instructies voor verdunning

Voorafgaand aan de infusie moet het product worden verdund met 5% glucose-oplossing of 0,9% natriumchlorideoplossing tot concentraties van 0,5 mg/ml (500 µg/ml).

Voor toediening dient de oplossing visueel te worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van vreemde deeltjes en verkleuring. De oplossing mag alleen worden gebruikt als de oplossing helder is en vrij van zichtbare deeltjes.

### Richtlijnen voor het veilig werken met antineoplastische stoffen:

1. Carboplatine mag alleen voor toediening gereedgemaakt worden door vakkundig personeel dat is geoefend in het veilige gebruik van chemotherapeutica.
2. Dit dient te gebeuren in een hiervoor bestemde ruimte.
3. Er moeten goed beschermende handschoenen, mondkapje en beschermende kledij worden gedragen.
4. Er dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk in contact komt met de ogen. Bij contact met de ogen, deze uitspoelen met water en/of zoutoplossing.
5. Zwanger personeel mag niet werken met cytotoxische preparaten.
6. Er dienen afdoende voorzorgsmaatregelen te worden genomen bij het verwijderen van benodigdheden (spuiten, naalden, etc.) die bij de reconstitutie van cytotoxische geneesmiddelen zijn gebruikt. Restmateriaal en lichaamsafval kan worden verwijderd in speciale polytheen afvalzakken voor cytostatica en worden verbrand bij een temperatuur van 1000°C.
7. Het werkoppervlak moet zijn afgedekt met absorberend wegwerppapier met een plastic onderlaag.
8. Gebruik Luerlock-aansluitingen op alle injectiespuiten en sets. Aanbevolen wordt een groot kaliber naalden te gebruiken om de druk en de kans op vorming van aerosolen zo klein mogelijk te houden. Dit laatste kan ook worden verminderd door een ontluchtingsnaald te gebruiken.

### Contaminatie

In geval van contact van Carboplatine met de ogen of huid, de betreffende plaats wassen met overvloedige hoeveelheden water of gewone zoutoplossing. Tegen het tijdelijk steken van de huid kan een verzachtende crème worden gebruikt. Als de ogen zijn aangedaan, moet medisch advies worden ingewonnen.

**Verwijdering**

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

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

Fresenius Kabi Nederland BV  
Amersfoortseweg 10 E  
3712BC Huis ter Heide  
Nederland

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

RVG 108902

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 2012.

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 2 februari 2019