

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carboplatine Hikma 10 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml 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

Oplossing voor infusie.

Het is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van ovariumcarcinoom van epitheliale oorsprong in een gevorderd stadium als:

- eerstelijnsbehandeling
- tweedelijnsbehandeling na het falen van andere behandelingsregimes.

Hoogrisicoseminoom (stadium I) testiculaire kiemceltumoren als adjuvante behandeling.

Behandeling van kleincellig longcarcinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering van carboplatine bij volwassenen met een normale nierfunctie die niet eerder zijn behandeld is 400 mg/m², als een eenmalige dosis van 15 tot 60 minuten. Ook kan de Calvert-formule worden gebruikt om de dosering te bepalen:

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

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

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

Het wordt aanbevolen om tijdens de eerste behandeling met carboplatine de hematologische nadir te bepalen door middel van wekelijkse bloedtellingen. Dit is belangrijk voor eventuele toekomstige dosisaanpassingen en behandelingschema's met carboplatine.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient de dosering van carboplatine te worden verminderd (gebruik de Calvert formule) en dienen de hematologische nadirs en de nierfunctie regelmatig te worden gecontroleerd.

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

Gebruik bij kinderen en zuigelingen is niet aanbevolen door een tekort aan voldoende gegevens op dit gebied.

Ouderen

Bij patiënten ouder dan 65 jaar moet de dosis van carboplatine worden aangepast op basis van de algemene toestand van de patiënt, zowel tijdens de eerste behandelingscyclus als de daarop volgende cycli.

Wijze van toediening

Carboplatine dient alleen intraveneus te worden toegediend.

Injectie of intraveneuze infusie.

Carboplatine interageert met aluminium, wat leidt tot vorming van een zwarte neerslag. Naalden, injectiespuiten, katheters of intraveneuze toedieningssets die aluminium bevatten, mogen niet worden

gebruikt bij de bereiding of de toediening van carboplatine om interacties te vermijden.

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

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling hangt af van de conditie van de patiënt en het klinische protocol dat wordt gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Carboplatine is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, of voor andere platinaverbindingen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- patiënten met ernstige myelosuppressie
- patiënten met reeds bestaande ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤ 30 ml per minuut) tenzij volgens de arts en de patiënt de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de risico's. Echter, aanpassing van de dosering kan mogelijk gebruik toestaan bij milde nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2)
- patiënten met bloedende tumoren
- gelijktijdige toediening van gelekoortsvaccin (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myelosuppressie

Myelosuppressie is ernstiger bij patiënten die al eerder behandeld werden (in het bijzonder met cisplatine) en/of bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Myelosuppressie als gevolg van de behandeling met carboplatine hangt nauw samen met de nierklaring van het geneesmiddel. Myelosuppressie, in het bijzonder trombocytopenie, kan ernstiger en langdurig zijn bij patiënten met een afwijkende nierfunctie, met een langdurige voorafgaande behandeling, met een algemene malaise, bij patiënten ouder dan 65 jaar of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met nefrotoxische geneesmiddelen.

Parameters van de nierfunctie moeten geëvalueerd worden vóór, tijdens en na de behandeling met carboplatine. De aanvangsdosis van carboplatine in deze patiëntengroepen moet indien nodig verlaagd worden en de effecten van dit geneesmiddel moeten nauwgezet opgevolgd worden aan de hand van frequente bloedtellingen tussen de behandelingskuren. (zie rubriek 4.2). Myelosuppressieve effecten kunnen bijkomend optreden naast de effecten door gelijktijdige chemotherapie.

Bloedtellingen in het perifeer bloed (met inbegrip van bloedplaatjes, witte bloedcellen en hemoglobine) moeten uitgevoerd worden tijdens en na de behandeling. Bij een combinatiebehandeling met andere myelosuppressieve geneesmiddelen kan het nodig zijn om de dosering en het toedieningsschema aan te passen om bijkomende effecten te beperken.

In het algemeen mag een carboplatinekuur niet vaker herhaald worden dan om de 4 weken om er zeker van te zijn dat het nadir van de bloedtelling bereikt is en er een herstel tot op een bevredigend niveau is opgetreden.

Patiënten met ernstige en aanhoudende myelosuppressie vertonen een hoog risico op infectieuze complicaties, waaronder complicaties met fatale afloop (zie rubriek 4.8). Wanneer een van deze complicaties optreedt, dient de toediening van carboplatine te worden stopgezet en een wijziging in of stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Hematologische toxiciteit

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

Leukopenie, neutropenie en trombocytopenie zijn dosisafhankelijk en dosislimiterend. Bloedtellingen in het perifere bloed moeten voor de aanvang van de behandeling met carboplatine uitgevoerd worden, daarna wekelijks en bij toxiciteit tot er herstel is opgetreden.

Dit helpt bij het monitoren van toxiciteit en bij het bepalen van het nadir en van het herstel van de hematologische parameters, alsmede bij de daaropvolgende doseringsaanpassingen. Het gemiddelde nadir wordt behaald op dag 21 bij patiënten die carboplatine als monotherapie krijgen en op dag 15 bij patiënten die carboplatine krijgen in combinatie met andere chemotherapeutische middelen. De laagste niveaus van het aantal bloedplaatjes worden over het algemeen waargenomen tussen dag 14 en 21 na de eerste behandeling. Een grotere afname van het aantal bloedplaatjes wordt waargenomen bij patiënten die eerder een uitgebreide myelosuppressieve chemotherapie ondergingen. De laagste niveaus van het aantal witte bloedcellen worden doorgaans bereikt tussen dag 14 en 28 na de eerste behandeling. Doorgaans mogen enkelvoudige intermitterende kuren carboplatine niet worden herhaald totdat het niveau van het aantal leukocyten, neutrofielen en bloedplaatjes is teruggekeerd naar normaal. Als de niveaus onder de 2.000 cellen/mm³ dalen of het aantal bloedplaatjes afneemt tot onder de 100.000 cellen/mm³, dan moet overwogen worden om de behandeling met carboplatine uit te stellen tot beenmergherstel is opgetreden. Dit herstel duurt meestal 5 tot 6 weken. Transfusies kunnen noodzakelijk zijn en doseringsverlagingen voor de volgende behandeling kunnen worden aanbevolen.

Anemie komt vaak voor en is cumulatief, maar vereist zelden een transfusie.

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

Hemolytisch-uremisch syndroom

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

Renale toxiciteit

Bij patiënten met een afgenomen nierfunctie is het effect van carboplatine op het hematopoëtische systeem meer uitgesproken en houdt het langer aan dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij deze risicogroep moet de behandeling met carboplatine met extra voorzichtigheid uitgevoerd worden (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die vóór de behandeling met carboplatine een afgenomen nierfunctie hadden, kunnen de incidentie en ernst van nefrotoxiciteit toenemen. Het is niet duidelijk of een passend hydratatieprogramma een dergelijk effect kan verhelpen maar een doseringsverlaging of staken van de behandeling is vereist bij een ernstige verandering in de nierfunctietest. Een afgenomen nierfunctie komt vaker voor bij patiënten bij wie al eerder nefrotoxiciteit als gevolg van een behandeling met cisplatine optrad.

Aluminiumhoudend materiaal mag niet worden gebruikt tijdens de bereiding en toediening van carboplatine (zie rubriek 4.5)

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het carcinogeen potentieel van carboplatine, maar stoffen met soortgelijke werkingsmechanismen en mutageniciteit zijn gemeld als carcinogeen.

Veno-occlusieve leverziekte

Er zijn gevallen gemeld van veno-occlusieve ziekte (sinusoïdaal-obstructiesyndroom), waarvan

sommige fataal waren. Patiënten moeten gemonitord 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.

Allergische reacties

Net zoals bij andere op platina gebaseerde geneesmiddelen kunnen allergische reacties optreden. Deze ontstaan meestal tijdens de toediening. Stopzetting van de infusie is dan noodzakelijk. In zulke gevallen moet een geschikte symptomatische behandeling gestart worden. Kruisreacties, die soms fataal zijn, zijn gemeld bij alle platinaverbindingen (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Er zijn meldingen ontvangen van overgevoelighedsreacties die overgingen in Kounis-syndroom (acuut allergisch kransslagaderspasme dat kan leiden tot myocardinfarct, zie rubriek 4.8).

Neurologische toxiciteit

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

Visuele stoornissen, met inbegrip van verlies van het gezichtsvermogen, zijn gemeld na het gebruik van carboplatine in hogere dosissen dan aanbevolen bij patiënten met een afgenomen nierfunctie. Het gezichtsvermogen lijkt geheel of voor een belangrijk deel te herstellen binnen enkele weken na het stoppen van deze hoge dosissen.

Gebruik bij geriatrische patiënten

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

Reversibel posterieur leuko-encephalopathie syndroom (RPLS)

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

Overige

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

Toediening van levende of levend-verzwakte vaccins aan patiënten die immuungecompromiteerd zijn door chemotherapeutica, waaronder carboplatine, kan leiden tot ernstige of fatale infecties.

Vaccinatie met een levend vaccin dient te worden vermeden bij patiënten die carboplatine krijgen. Geïnactiveerde virusvaccins mogen worden toegediend; de respons op dergelijke vaccins kan echter verminderd zijn.

Voorzorgsmaatregelen:

Carboplatine mag alleen worden bereid en toegediend door beroepsbeoefenaars opgeleid in het veilig gebruik van chemotherapeutische middelen. Omdat ernstige toxische reacties mogelijk zijn, dient de patiënt door de arts volledig te worden geïnformeerd over de risico's waaraan hij/zij wordt blootgesteld en zal hij/zij onder voortdurend toezicht blijven. Diagnose- en behandelingsfaciliteiten moeten gemakkelijk beschikbaar zijn voor de behandeling en het opvangen van de mogelijke complicaties. Bloedtellings moeten regelmatig worden uitgevoerd, evenals nier- en leverfunctietesten en het toedienen van het geneesmiddel moet worden gestaakt wanneer een afwijkende beenmergdepressie of een afwijkende nier- of leverfunctie wordt waargenomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Carboplatine kan reageren met aluminium en dan een zwarte neerslag vormen. Naalden, spuiten, katheters of i.v.-toedieningssets die aluminium onderdelen bevatten die in contact kunnen komen met carboplatine, mogen niet worden gebruikt voor de preparatie of toediening van het geneesmiddel.

Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd met

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

Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen met

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

Gelijktijdig gebruik dat zorgvuldig overwogen moet worden:

- ciclosporine (en door extrapolatie tacrolimus en sirolimus): overmatige immunosuppressie met risico op lymfoproliferatie.
- aminoglycosiden: voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van carboplatine met aminoglycosiden vanwege de nefrotoxiciteit en ototoxiciteit, vooral bij patiënten met nierfalen.
- lisdiuretica: voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van carboplatine met lisdiuretica vanwege de cumulatieve nefrotoxiciteit en ototoxiciteit.

Het gelijktijdig gebruik met nefrotoxische of ototoxische stoffen kan een verhoging of verergering van de renale toxiciteit van carboplatine veroorzaken en veranderingen in de renale klaring induceren.

De combinatie met andere myelosuppressieve stoffen kan aanpassingen van de dosis en van de doseringsschema's vereisen om versterking van de hematologische toxiciteit van carboplatine te minimaliseren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het is niet vastgesteld of het veilig is om met carboplatine behandeld te worden tijdens de zwangerschap. Toediening van carboplatine tijdens de zwangerschap kan schadelijk zijn voor de foetus. Zowel mannen als vrouwen die carboplatine toegediend krijgen, moeten worden geïnformeerd

over het mogelijke risico van nadelige effecten op de voortplanting. Carboplatine bleek embryotoxisch en teratogeen bij ratten die het geneesmiddel toegediend kregen tijdens de organogenese (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen uitgevoerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten volledig worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus wanneer ze zwanger zouden worden tijdens de behandeling met carboplatine. Carboplatine mag niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen.

Als het geneesmiddel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van het geneesmiddel, moet de patiënt worden ingelicht over het mogelijk risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen zwangerschap te voorkomen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of carboplatine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Daarom is het voor moeders onder behandeling met carboplatine niet aangeraden om borstvoeding te geven, om schadelijke effecten op de zuigeling te vermijden. Als behandeling noodzakelijk wordt tijdens de periode van borstvoeding, moet het geven van borstvoeding gestaakt worden.

Vruchtbaarheid

De meeste vormen van chemotherapie zijn geassocieerd met een vermindering van oögenese en spermatogenese. Patiënten die met carboplatine behandeld worden moeten gewaarschuwd worden voor deze mogelijkheid. Gonadale suppressie resulterend in amenorroe of azoöspermie kan optreden bij patiënten die een antineoplastische behandeling krijgen. Deze effecten blijken te zijn gerelateerd aan de dosis en duur van de behandeling en kunnen onomkeerbaar zijn. Voorspelling van de mate van een verminderde werking van de testes of eierstokken is complex doordat vaak combinaties van verschillende antineoplastische middelen worden gebruikt. Hierdoor is het moeilijk om de effecten van de afzonderlijke middelen te bepalen.

Aan mannen die in de meest vruchtbare periode van hun leven worden behandeld met carboplatine, moet worden aangeraden om tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de behandeling geen kind te verwekken. Zij moeten voor de aanvang van de behandeling advies inwinnen over conservering van sperma, omdat behandeling met carboplatine blijvende onvruchtbaarheid kan veroorzaken.

Hoewel dit niet gemeld werd bij behandeling met carboplatine, werd dit wel gemeld bij behandeling met andere platinabevattende middelen. Herstel van de vruchtbaarheid na blootstelling kan optreden, maar is niet gegarandeerd.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de gemelde bijwerkingen is afkomstig uit een cumulatieve database van 1893 patiënten die in monotherapie werden behandeld met een injecteerbare carboplatine-oplossing evenals uit de ervaring na het in de handel brengen.

De lijst is weergegeven per systeem/orgaanklasse, MedDRA voorkeursterm en frequentie volgens de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

System Orgaanklasse MedDRA	Frequentie	MedDRA Term
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak Niet bekend	Infecties* Pneumonie
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Secundaire behandelingsgerelateerde maligniteit
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukopenie, neutropenie, thrombocytopenie, anemie
	Vaak	Bloeding*
	Niet bekend	Hemolytisch-uremisch syndroom, beenmerginufficiëntie, febriele neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid, reactie van het anafylactoïde type
	Zelden	Angioedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Dehydratatie, anorexie, hyponatriëmie, tumorlyssyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Perifere neuropathie, paresthesie, verminderde bot- peesreflexen, gevoelsstoornissen, dysgeusie
	Niet bekend	Beroerte*, Reversibel Posterieur Leuko- encephalopathie Syndroom (RPLS)
Oogaandoeningen	Vaak	Visuele stoornissen, zeldzame gevallen van gezichtsverlies
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Ototoxiciteit
Hartaandoeningen	Vaak	Cardiovasculaire aandoening*
	Niet bekend	Hartfalen*, Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Embolie*, hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Ademhalingsstoornis, interstitiële longziekte, bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken, misselijkheid, buikpijn
	Vaak	Diarree, constipatie, aantasting van het slijmvlies
	Niet bekend	Stomatitis, pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Alopecia, huidaandoening
	Niet bekend	Netelroos, huiduitslag, erythem, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Vaak	Skeletspierstelselstoornis

Nier- en urine­wegaandoeningen	Vaak	Urogenitale stoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak Niet bekend	Asthenie Necrose op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, extravasatie op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, malaise
Onderzoeken	Ze­er Vaak Vaak	Verminderde renale creatinineklaring, verhoogd bloedureum, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde aspartaat- aminotransferase, abnormale leverfunctietesten, verlaagd natriumgehalte in het bloed, verlaagd kaliumgehalte in het bloed, verlaagd calciumgehalte in het bloed, verlaagd magnesiumgehalte in het bloed. Stijging van de bilirubine, verhoogd creatininegehalte in het bloed, verhoogd urinezuur

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Myelosuppressie is de dosisbeperkende toxiciteit van de carboplatine-injectie. Bij patiënten met normale uitgangswaarden komt trombocytopenie met bloedplaatjes onder 50.000 mm³ voor bij 25% van de patiënten, neutropenie met granulocyten onder 1.000/mm³ bij 18% van de patiënten en leukopenie met witte bloedcellen beneden 2.000/mm³ bij 14% van de patiënten. Het nadir treedt meestal op op dag 21. De myelosuppressie kan worden verergerd door de combinatie van carboplatine-injectie met andere myelosuppressieve verbindingen of behandelingen.

Myelotoxiciteit is ernstiger bij eerder behandelde patiënten, met name bij patiënten die eerder werden behandeld met cisplatine en bij patiënten met een afgenomen nierfunctie. Bij patiënten met een slechte performance status is ook toegenomen leukopenie en trombocytopenie opgetreden. Bij respectievelijk 4% en 5% van de patiënten die een carboplatine-injectie kregen hebben deze effecten, hoewel doorgaans omkeerbaar, geleid tot infectieuze en bloedingscomplicaties. Deze complicaties hebben geleid tot overlijden bij minder dan 1% van de patiënten.

Anemie met hemoglobine­waarden lager dan 8 g/dl werd waargenomen bij 15% van de patiënten met normale uitgangswaarden. De incidentie van anemie wordt verhoogd bij toenemende blootstelling aan carboplatine.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Longfibrose, ervaren als beklemming op de borst en dyspneu, is zeer zelden gemeld. Hiermee moet rekening gehouden worden wanneer overgevoeligheid van de longen wordt uitgesloten (zie immuunziekten).

Maagdarmstelselaandoeningen:

Braken treedt op bij 65% van de patiënten waarbij bij een derde onder een ernstig vorm. Bij nog eens 15% van de patiënten treedt misselijkheid op. Misselijkheid en braken treden doorgaans pas 6 tot 12

uur na de toediening van carboplatine op. Deze verschijnselen worden gemakkelijk onder controle gehouden of voorkomen met anti-emetica en verdwijnen binnen de 24 uur. Patiënten die eerder behandeld werden (in het bijzonder met cisplatine) lijken vatbaarder voor braken te zijn. Braken komt vaker voor wanneer de carboplatine-injectie wordt gegeven in combinatie met andere emetogene stoffen.

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

Nier- en urinewegaandoeningen:

Bij toediening in gebruikelijke dosissen komt de ontwikkeling van een afwijkende nierfunctie soms voor, ondanks het feit dat de carboplatine-injectie werd toegediend zonder hydratatie met grote vloeistofvolumes en/of geforceerde diurese. Verhoging van serumcreatinine komt voor bij 6% van de patiënten, verhoging van bloedureumstikstof bij 14% en urinezuur bij 5% van de patiënten. Deze zijn meestal mild en omkeerbaar bij ongeveer de helft van de patiënten. Het is bewezen dat bij patiënten die een carboplatine-injectie krijgen, de creatinineklaring het meest gevoelige criterium is voor de evaluatie van de nierfunctie. Zevenentwintig procent (27%) van de patiënten die een uitgangswaarde van 60 ml/min of hoger hebben, kampen met een verlaging van de creatinineklaring gedurende de behandeling met carboplatine-injectie.

Afname van de nierfunctie komt vaker voor bij patiënten die eerder te kampen hebben gehad met nefrotoxiciteit als gevolg van een behandeling met cisplatine.

Zenuwstelselaandoeningen:

Perifere neuropathie (voornamelijk paresthesie en afname van osteotendineuze reflexen) treedt op bij 4% van de patiënten die een carboplatine-injectie krijgen toegediend. Patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten die eerder behandeld werden met cisplatine, evenals degenen die langdurig worden behandeld met carboplatine, lijken een verhoogd risico te lopen. Paresthesie, in het bijzonder indien veroorzaakt door cisplatine, kan aanhouden of verergeren tijdens de behandeling met carboplatine (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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

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

Oogaandoeningen:

Visuele stoornissen, met inbegrip van verlies van het gezichtsvermogen, zijn meestal geassocieerd met behandeling met hoge dosissen bij patiënten met een afgenomen nierfunctie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Bij 15% van de patiënten is een subklinische afname van de gehoorscherppte gemeld met gehoorverlies van hoge frequenties (4.000-8.000 Hz), bepaald door een audiogram. Zeer zeldzame gevallen van hypoacusie zijn gemeld.

Tinnitus werd eveneens vaak gemeld. Bij patiënten met beschadigde gehoororganen als gevolg van een behandeling met cisplatine komt soms een hogere rebound van de auditieve functie voor tijdens de behandeling met carboplatine.

Ernstig gehoorverlies is gemeld bij pediatrische patiënten bij wie carboplatine in een hogere dan de aanbevolen dosis werd toegediend.

Hartaandoeningen:

Geïsoleerde gevallen van cardiovasculaire incidenten (hartfalen, embolie) evenals geïsoleerde gevallen van cerebrovasculaire accidenten werden gemeld.

Lever- en galaandoeningen:

Wijziging van de leverfunctie bij patiënten met normale uitgangswaarden is waargenomen: verhoging van totaal bilirubine bij 5% van de patiënten, SGOT bij 15% en alkalische fosfatase bij 24% van de patiënten. Deze wijzigingen waren in het algemeen mild en omkeerbaar bij ongeveer de helft van de patiënten.

Bij een beperkt aantal patiënten die zeer hoge dosissen carboplatine-injectie toegediend kregen en een autologe beenmergtransplantatie ondergingen, werd een ernstige toename van de leverfunctieparameters gemeld.

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

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylactische reacties, soms fataal, kunnen optreden na injectie van het product:

gezichtsoedeem, dyspneu, tachycardie, lage bloeddruk, urticaria, anafylactische shock, bronchospasme.

Deze reacties kunnen onder controle gehouden worden met antihistaminica, adrenaline en/of glucocorticoïden. Deze reacties zijn vergelijkbaar met de reacties die worden waargenomen na toediening van andere platinaverbindingen en kunnen optreden tijdens de minuten volgend op de toediening. De incidentie van allergische reacties kan toenemen wanneer de patiënt eerder behandeld werd met platina; toch werden reeds allergische reacties waargenomen bij een eerste blootstelling aan carboplatine. Patiënten moeten zeer nauwgezet geobserveerd worden om mogelijke allergische reacties op te sporen en allergische reacties met juiste behandeling onder controle te houden.

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen):

Secundaire acute maligniteiten na cytostaticacombinatiebehandelingen met carboplatine zijn gemeld.

Onderzoeken:

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

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

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

Koorts, koude rillingen en mucositis zijn af en toe waargenomen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb - Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum voor overdosering met carboplatine. Tijdens klinische studies waren er geen gevallen van overdosering. Indien nodig kan de patiënt echter een ondersteunende behandeling nodig hebben in verband met myelosuppressie, een verminderde nier- en leverfunctie en een verminderde auditieve functie. Rapporten over dosissen tot 1600 mg /m² melden dat patiënten zich erg ziek voelden, met diarree en alopecia. Het gebruik van hogere dosissen carboplatine dan aanbevolen wordt geassocieerd met verlies van het gezichtsvermogen (zie rubriek 4.4).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 16.1.2. Antineoplastische geneesmiddelen en immunomodulatoren, cytotoxisch, alkylerende cytotoxisch agens.

ATC code: L01XA02 Carboplatine

Werkingsmechanisme

Carboplatine is een antineoplastisch geneesmiddel, analoog van cisplatine en interfereert met DNA intrastrengen en crosslinks tussen de strengen in cellen die blootgesteld worden aan het geneesmiddel. DNA-reactiviteit is gecorreleerd aan cytotoxiciteit.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn nog niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een 1 uur durende infusie (20-520 mg/m²) nemen de plasmaspiegels van totaal platina en vrij (ultrafiltreerbaar) platina bifasisch af na eerste-orde kinetiek. De halfwaardetijd van de eerste fase (t_α) van vrij platina is ongeveer 90 minuten, en de halfwaardetijd van de tweede fase (t_β) ongeveer 6 uur. Al het vrije platina is in de eerste 4 uur na toediening in de vorm van carboplatine.

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

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

Pediatrische patiënten

Bij kinderen is een carboplatineklaring gemeld van 3 tot 4 maal de klaring bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carboplatine is embryotoxisch en teratogeen bij ratten. Er zijn nadelige effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten en een verstoorde spermatogenese waargenomen. Carboplatine vertoonde een mutageen vermogen in vivo en in vitro. Hoewel het carcinogene potentieel van carboplatine niet is onderzocht, werden stoffen met soortgelijke werkingsmechanismen en mutageniciteit als carcinogeen beschreven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie

Zoutzuur (pH aanpassing)

Natriumhydroxide (pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aluminiumhoudend materiaal mag niet worden gebruikt met carboplatine (zie rubriek 4.5).

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Bij gebruik:

Carboplatine kan worden verdund met dextrose 5% of natriumchloride 0,9% en worden toegediend via intraveneuze infusie. Deze oplossingen voor infusie blijven chemisch stabiel gedurende maximaal 24 uur indien bewaard bij 2-8°C en tot 8 uur indien bewaard bij 22°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product echter onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze oplossing verpakt in amber glazen injectieflacons type I van 6, 20, 50 of 100 ml met broombutyl stop en aluminium dop.

Het geneesmiddel wordt afgeleverd in 1 injectieflacon bevattende 5 ml, 15 ml, 45 ml of 60 ml oplossing voor infusie.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hantering :

Carboplatine mag alleen worden bereid en toegediend door beroepsbeoefenaars opgeleid in het veilig gebruik van chemotherapeutische middelen.

Contaminatie

Bij accidenteel contact van carboplatine met de ogen of de huid, moet het getroffen gebied met grote hoeveelheden water of een normale fysiologische zoutoplossing gewassen worden. Een neutrale crème kan worden gebruikt voor de behandeling van de voorbijgaande branderigheid van de huid. Medisch advies moet worden gevraagd wanneer de ogen zijn aangetast.

Bij morsen moet de hulp ingeroepen worden van een ander gespecialiseerd persoon. Afdoende beschermende maatregelen moeten genomen worden: de besmette oppervlaktes moeten gereinigd worden met een spons die hiervoor voorbehouden wordt. Na het ontsmetten moeten alle oplossingen en sponzen in een plastic zak verzameld worden. Deze moet verzegeld en gelabeld worden met de woorden 'CYTOTOXISCH AFVAL' en vervolgens verbrand worden bij 1000°C.

Alle injectiespuiten, flessen en materialen die in contact zijn gekomen met carboplatine moeten in een zak worden geplaatst en verbrand zoals hierboven aangegeven.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

RVG 130696

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 27 september 2024