



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Carboplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Als Monotherapie oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung folgender Erkrankungen:

Fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nicht vorbehandelte Erwachsene mit normaler Nierenfunktion erhalten 400 mg Carboplatin/m² Körperoberfläche als intravenöse Kurzzeitinfusion (15–60 Minuten). Alternativ kann die Dosierung entsprechend nachfolgend angegebener Formel berechnet werden.

Die Behandlung mit Carboplatin Hospira in der Dosierung von 400 mg/m² Körperoberfläche sollte nur bei normaler Funktion des blutbildenden Systems, der Nieren und des Nervensystems bzw. nach Normalisierung der Funktion dieser Organe durchgeführt bzw. wiederholt werden.

Die Therapie sollte nicht früher als vier Wochen nach dem vorhergehenden Carboplatin-Injektionszyklus wiederholt werden und/oder wenn die Zahl der Neutrophilen mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

Bei Patienten mit Risikofaktoren (Vorbehandlung mit myelosuppressiv wirksamen Arzneimitteln und/oder Strahlentherapie, deutlich herabgesetzter Allgemeinzustand (ECOG-Zubrod 2–4 oder Karnofsky unter 80) sollte die Anfangsdosis auf 300–320 mg Carboplatin/m² Körperoberfläche herabgesetzt werden.

Für Dosisanpassungen in den nachfolgenden Therapiezyklen wird eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs durch wöchentliche Blutbilder während der initialen Behandlungszyklen mit Carboplatin-Injektionen empfohlen.

Ältere Personen

Bei Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren ist während des ersten und bei den nachfolgenden Therapiekursen die Anpassung der Carboplatin-Dosierung an den Allgemeinzustand erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Carboplatin Hospira bei Kindern ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min) muss die Carboplatin-Dosis reduziert und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) angepasst werden. Eine engmaschige Kontrolle der Leber- und der Nierenfunktion, des Blutbildes, der Elektrolyte und der Thrombozyten ist grundsätzlich erforderlich.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min ist das Risiko einer starken Myelosuppression erhöht. Mit den folgenden Dosisempfehlungen ließ sich die Häufigkeit von schwerer Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie bei etwa 25 % halten:

Kreatinin-Clearance zu Behandlungsbeginn	Initialdosis (Tag 1)
41 – 59 ml/min	250 mg/m ² intravenös
16 – 40 ml/min	200 mg/m ² intravenös

Es existieren nicht genügend Daten über die Anwendung von Carboplatin-Injektionen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min oder weniger, um eine Behandlungsempfehlung geben zu können.

Alle oben genannten Dosierungsempfehlungen gelten für den initialen Behandlungszyklus. Die nachfolgenden Dosen sollten entsprechend der Toleranz des Patienten und dem akzeptablen Grad der Myelosuppression angepasst werden.

Dosierung nach AUC (Area Under The Curve)

Alternativ zu oben angegebener Initialdosis kann diese über die unten stehende mathematische Formel berechnet werden, die die Nierenfunktion einbezieht. Dadurch wird die Gefahr einer Über- oder Unterdosierung aufgrund individueller Unterschiede der Nierenfunktion reduziert.

Bei intensiv vorbehandelten Patienten, die bereits mit folgenden Therapieregimen vorbehandelt sind, sollte die Formel nach Calvert nicht verwendet werden:

- Mitomycin C,
- Nitrosourea,
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/ Cyclophosphamid/Cisplatin,

Formel nach Calvert:

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = (\text{angestrebter AUC-Wert}^*) \times (\text{GFR} + 25)$$

Hinweis:

Die Formel nach Calvert errechnet die Gesamtdosis in mg, **nicht** in mg/m² Körperoberfläche.

* angestrebter AUC-Wert	geplante Chemotherapie	Behandlungsstatus des Patienten
5–7 mg/ml min	Monotherapie mit Carboplatin	keine Vorbehandlung
4–6 mg/ml min	Monotherapie mit Carboplatin	Vorbehandlung
4–6 mg/ml min	Carboplatin plus Cyclophosphamid	keine Vorbehandlung

- Chemotherapie mit 5 oder mehr verschiedenen Wirkstoffen, oder
- Strahlentherapie ≥ 4500 rad, fokussiert auf ein Feld von 20 × 20 cm oder auf mehr als ein Feld.

Kombinationschemotherapie

In der Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkhemmenden Arzneimitteln ist die Carboplatin-Dosis dem jeweils angewendeten Behandlungsschema anzupassen.

Eine generelle zeitliche Begrenzung der Therapie mit Carboplatin ist nicht vorgesehen. Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Carboplatin abgesetzt werden.

Art der Anwendung

Carboplatin ist ausschließlich intravenös zu verabreichen.

Die Infusionslösung wird als intravenöse Kurzzeit-Infusion über 15–60 Minuten verabreicht.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Carboplatin kann mit Aluminium reagieren und schwarze Ausfällungen bilden. Kanülen, Spritzen, Katheter oder i.v.-Infusionssets, die Teile aus Aluminium enthalten, die mit Carboplatin in Kontakt kommen könnten, dürfen für die Zubereitung oder die Verabreichung des Arzneimittels nicht verwendet werden. Aluminium-haltige Utensilien dürfen daher bei der Zubereitung und der Verabreichung von Carboplatin nicht eingesetzt werden.

Carboplatin ist eine mutagene und potentiell karzinogene Substanz. Bei Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels sind die üblichen Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten. Die Zubereitung muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung durch hierfür ausgebildetes Personal erfolgen.

Hinweis

Die durchschnittliche Körperoberfläche eines Erwachsenen beträgt 1,73 m².

Aus den empfohlenen Dosierungen von 400 mg/m² Körperoberfläche bzw. 300–320 mg/m² Körperoberfläche resultieren somit mg-Mengen von 680 mg bzw. von 480–520 mg Carboplatin.

Zum Erreichen dieser Mengen sollten die unterschiedlichen Packungsgrößen dieses Arzneimittels in geeigneter Weise kombi-

Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



niert werden. Um überschüssige Restmengen soweit als möglich zu vermeiden, sollten zur Feineinstellung der gewünschten Dosierung die Packungsgrößen mit 50 mg bzw. 150 mg Carboplatin verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Carboplatin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen andere Platinverbindungen
- schweren Nierenschäden (GFR < 30 ml/min), es sei denn, der mögliche Behandlungsnutzen übersteigt nach Meinung des Arztes und des Patienten die möglichen Risiken
- vorbestehender schwerer Knochenmarkdepression
- blutenden Tumoren
- gleichzeitiger Anwendung mit einem Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5)

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Wirkung von Carboplatin auf das blutbildende System ausgeprägter und länger anhaltend als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei dieser Risikogruppe muss die Therapie mit Carboplatin mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten sollten für ein Therapiemanagement und mögliche Komplikationen jederzeit verfügbar sein. Es müssen regelmäßig Blutuntersuchungen sowie Nieren- und Leberfunktionstests durchgeführt werden. Wenn eine abnorme Knochenmarksuppression bzw. eine abnorme Leber- oder Nierenfunktion festgestellt wird, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Myelosuppression

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.3) oder Patienten mit umfangreicher Vorbehandlung, vor allem mit Cisplatin, ist der Schweregrad der Myelosuppression erhöht. Die initialen Carboplatin-Dosen sollten bei diesen Patientengruppen entsprechend reduziert werden. Die myelosuppressiven Effekte können diejenigen einer begleitenden Chemotherapie verstärken. Zudem sollten die Effekte mittels häufiger Blutuntersuchungen zwischen den Zyklen sorgfältig überwacht werden. Eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und anderen myelosuppressiv wirkenden Therapieformen muss im Hinblick auf Dosierung und zeitlicher Koordinierung sehr sorgfältig geplant werden, um additive Effekte zu minimieren. Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand oder die über 65 Jahre alt sind oder eine Begleittherapie mit nephrotoxischen Arzneimitteln erhalten, können ebenfalls eine stärkere oder verlängerte Myelosuppression erleiden.

Bei Patienten mit schwerer und anhaltender Myelosuppression besteht ein hohes Risiko infektiöser Komplikationen einschließlich tödlichen Ausgangs (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn eines dieser Ereignisse eintritt, sollte die Therapie mit Carboplatin unterbrochen werden und eine Dosisanpassung oder Absetzen in Betracht gezogen werden.

Hämatologische Toxizität

Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind dosisabhängig und dosislimitierend. Vor Therapiebeginn und vor jedem Therapiezyklus sowie, im Fall einer Toxizität, bis zur Genesung sollten peripheres Blutbild, Elektrolyte und Thrombozyten sowie die Leber- und die Nierenfunktion kontrolliert werden. Ein peripheres Blutbild sollte während der Therapie in wöchentlichen Intervallen erstellt werden. Dadurch wird die Toxizität überwacht und ermöglicht, den Nadir sowie die Verbesserung der hämatologischen Werte zu bestimmen, was bei nachfolgenden Dosisanpassungen hilfreich ist. Der mediane Tag des Nadirs ist Tag 21 bei Patienten unter Monotherapie mit Carboplatin bzw. Tag 15 bei Patienten, die Carboplatin in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Substanzen erhielten. Die niedrigsten Werte der Blutplättchen werden gewöhnlich zwischen Tag 14 und 21 der Anfangstherapie gemessen. Eine größere Abnahme wird bei Patienten, die zuvor eine umfangreiche myelosuppressive Chemotherapie erhalten haben, beobachtet. Die niedrigsten Werte der weißen Blutkörperchen treten gewöhnlich zwischen Tag 14 und 28 der Anfangstherapie auf. Transfusionen können nötig werden und eine Dosisreduktion für die nachfolgende Behandlung wird empfohlen.

Im Allgemeinen sollten einzelne intermittierende Carboplatin-Zyklen erst wiederholt werden, nachdem sich die Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl wieder normalisiert haben. Eine Behandlung mit Carboplatin sollte nicht begonnen oder wiederaufgenommen werden, bevor 4 Wochen seit dem letzten Behandlungszyklus mit Carboplatin vergangen sind und/oder die Neutrophilenzahl mindestens 2.000 Zellen/mm³, die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ und die Leukozytenzahl ≥ 4.000 Zellen/mm³ beträgt. Diese Erholung dauert gewöhnlich 5 bis 6 Wochen.

Eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes und der Thrombozyten im therapiefreien Intervall ist vor allem bei der Kombinationstherapie mit knochenmarkhemmenden Arzneimitteln zu empfehlen, um, falls erforderlich, Dosisanpassungen vornehmen zu können.

Eine Anämie ist häufig und kumulativ, erfordert jedoch nur selten eine Transfusion.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Carboplatin sollte bei den ersten Anzeichen von Hinweisen auf mikroangiopathische hämolytische Anämie, wie rasch fallendem Hämoglobin mit begleitender Thrombozytopenie, Erhöhung des Serum-Bilirubins, des Serum-Kreatinins, von Blutharnstoffstickstoff oder der Lactatdehydrogenase (LDH) abgesetzt werden. Nierenversagen kann mit dem Absetzen der Therapie nicht rückgängig gemacht werden und es kann sein, dass eine Dialyse erforderlich ist.

Allergische Reaktionen

Wie auch bei anderen platinhaltigen Arzneimitteln kann es, meist während der Verabreichung, zu allergischen Reaktionen kommen, die eine Beendigung der Infusion erforderlich machen. In solchen Fällen muss auch eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Über Kreuzreaktionen, auch mit tödlichem Ausgang, wurde mit allen platinhaltigen Arzneimitteln berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten, die in der Vorgeschichte mit platinhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden, ist das Risiko allergischer Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, erhöht.

Der Stopfen der Carboplatin-Durchstechflasche der Stärken 50 mg, 150 mg und 450 mg enthält Naturkautschuk (ein Latexderivat), was allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Nierentoxizität

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Wirkung von Carboplatin auf das hämatopoetische System ausgeprägter und länger anhaltend als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. In dieser Risikogruppe muss die Therapie mit Carboplatin mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Inzidenz und der Schweregrad der Nephrotoxizität können bei Patienten mit einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion vor der Carboplatin-Behandlung zunehmen. Es ist unklar, ob sich dieser Effekt durch geeignete Rehydrierungsmaßnahmen verhindern lässt, jedoch ist bei schwerwiegenden Veränderungen der Nierenfunktionswerte eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch erforderlich.

Es sollten regelmäßig Nierenfunktionstests durchgeführt werden.

Neurologische Toxizität

Obwohl eine periphere neurologische Toxizität allgemein häufig, leicht ausgeprägt und auf eine Parästhesie und Verminderung der tiefen Sehnenreflexe begrenzt ist, fällt die Häufigkeit bei Patienten über 65 Jahren und/oder bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten größer aus.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde nach der Anwendung von Carboplatin in Dosen, die über den empfohlenen Dosen lagen, über Sehstörungen einschließlich Verlust des Sehvermögens berichtet. Einige Wochen nach Absetzen dieser hohen Dosen scheint das Sehvermögen vollständig bzw. weitgehend wiederhergestellt zu sein.

Neurologische Untersuchungen, einschließlich einer Untersuchung des Hörvermögens, sollten regelmäßig erfolgen. Die Häufigkeit und Intensität jeglicher Neurotoxizität, wie Parästhesie, verminderte tiefe Sehnenreflexe und Ototoxizität, steigt bei älteren Patienten und denen, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden.

Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Bei Patienten, die Carboplatin in Kombinations-Chemotherapie erhielten, wurden Fälle von reversiblen posteriorem Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS) berichtet.

RPLS ist eine seltene, reversible (nach Absetzen der Therapie), sich schnell entwickelnde neurologische Erkrankung, die Krampfanfälle, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrung, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen beinhalten kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose der RPLS basiert auf der Bestätigung durch bildgebende Verfahren des Gehirns, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie).

Gastrointestinal

Möglicherweise wird die gastrointestinale Resorption von Phenytoin während einer Chemotherapie verringert. Während der Behandlung mit Carboplatin sollten daher die Phenytoin-Serumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um dem Auftreten von Krampfanfällen durch eine rechtzeitige Anpassung der Phenytoin-Dosierung vorzubeugen. Nach Abschluss der Behandlung muss die Phenytoin-Dosis gegebenenfalls erneut eingestellt werden.

Anwendung bei älteren Patienten

In Studien zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid trat bei älteren Patienten unter Carboplatin eher eine schwere Thrombozytopenie auf als bei jüngeren Patienten. Da die Nierenfunktion bei Älteren oftmals beeinträchtigt ist, sollte bei der Festlegung der Dosis die Nierenfunktion berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstiges

Während der Therapie mit Carboplatin wurde über Störungen des Gehörs berichtet. Eine Ototoxizität kann bei Kindern stärker ausgeprägt sein. Bei pädiatrischen Patienten wurden über Fälle von Hörverlust mit einem verzögerten Beginn berichtet. In dieser Population wird daher zu einer audiometrischen Langzeit-Nachbeobachtung geraten.

Die Verabreichung von Lebend- oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch eine Chemotherapie, einschließlich Carboplatin, geschwächt ist, kann zu schwerwiegenden oder auch tödlichen Infektionen führen. Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die Carboplatin erhalten, unterbleiben. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können angewendet werden, jedoch könnte die Antwort auf solche Impfstoffe vermindert sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei der Kombination von Carboplatin mit knochenmarkhemmenden Substanzen kann die Wirkung von Carboplatin und/oder der zusätzlich verordneten Arzneimittel auf das Knochenmark verstärkt sein.

Angesichts des bei Tumorerkrankungen erhöhten Thromboserisikos erfolgt häufig eine Behandlung mit Antikoagulantien. Die hohe intraindividuelle Variabilität der Koagulabilität bei Erkrankungen sowie die Möglichkeit von Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulantien und Chemotherapien gegen Krebs kann häufigere INR-Kontrollen erforder-

lich machen, wenn der Patient mit oralen Antikoagulantien behandelt wird.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

– Gelbfieberimpfstoff: Gefahr einer tödlichen generalisierten Impfkrankheit (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

– Abgeschwächte Lebendimpfstoffe (außer Gelbfieberimpfstoff): Gefahr einer systemischen, möglicherweise tödlichen Erkrankung. Dieses Risiko ist bei Patienten mit einer bereits vorliegenden Immunsuppression infolge der Grunderkrankung erhöht. Falls vorhanden, ist ein inaktivierter Impfstoff zu verwenden (Poliomyelitis).

– Phenytoin, Fosphenytoin: Gefahr einer Verstärkung von Konvulsionen (als Folge der durch das zytotoxische Arzneimittel herabgesetzten Aufnahme von Phenytoin aus dem Darm) oder Gefahr einer verstärkten Toxizität bzw. eines Wirksamkeitsverlusts des zytotoxischen Arzneimittels (als Folge der durch Phenytoin verstärkten hepatischen Metabolisierung).

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen

– Cyclosporin (gilt qua Extrapolation auch für Tacrolimus und Sirolimus): Übermäßige Immunsuppression mit Gefahr einer Lymphoproliferation.

– Die Verabreichung nephro- und/oder ototoxischer Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) während der Therapie mit Carboplatin kann zu einer Verstärkung der Organtoxizität dieser Arzneimittel führen. Eine gleichzeitige Anwendung sollte angesichts einer kumulativen Nephro- und Ototoxizität mit Vorsicht erfolgen, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die Aminoglykoside erhalten.

In der Literatur wurde über einen Fall berichtet, bei dem es bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin und Carboplatin zu einer beträchtlichen Verminderung des Phenytoin-Serumspiegels kam, die zu einem Wiederauftreten von Krampfanfällen führte und eine Erhöhung der Phenytoin-Dosierung erforderlich machte.

Die gleichzeitige Gabe von Carboplatin und Komplexbildnern sollte vermieden werden, da dies theoretisch zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von Carboplatin führen kann. Im Tierexperiment und in der Klinik wurde allerdings die antineoplastische Wirkung von Carboplatin durch Diethylthiocarbamat nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen angewiesen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden, und während der Behandlung eine wirksame Kontrazeption durchzuführen.

Schwangerschaft

Carboplatin steht in dem Verdacht, schwere Missbildungen hervorzurufen, sofern es während einer Schwangerschaft verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4). Carboplatin kann genetische Schädigungen hervorrufen und

besitzt embryotoxische und teratogene Eigenschaften. Carboplatin zeigte embryotoxische und teratogene Effekte bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden keine kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden, außer es ist unbedingt erforderlich. Die Mutter sollte über das Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die Muttermilch übergeht. Im Hinblick auf das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen von Carboplatin muss während der Behandlung mit Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Bei Patienten unter antineoplastisch wirkenden Arzneimitteln kann es zu Gonadensuppression mit Amenorrhoe und Azoospermie kommen. Daher sollten Patienten, die Carboplatin erhalten, auf dieses Risiko hingewiesen werden.

Obwohl dies noch nicht unter Carboplatin auftrat, wurde jedoch bei anderen platinhaltigen Mitteln darüber berichtet. Diese Effekte scheinen mit der Dosis und Therapiedauer zusammenzuhängen und können irreversibel sein.

Angesichts der Möglichkeit einer irreversiblen Sterilität durch die Behandlung mit Carboplatin sollte geschlechtsreifen Männern zudem geraten werden, sich vor Behandlungsbeginn hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Vorhersage des Ausmaßes der Beeinträchtigung der testikulären oder ovariellen Funktion ist schwierig, da häufig Kombinationen aus mehreren antineoplastisch wirkenden Arzneimitteln angewendet werden, was die Beurteilung der Wirkungen der einzelnen Substanzen erschwert.

Sexuell aktive Männer, die mit Carboplatin behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten danach kein Kind zeugen. Empfohlen werden entweder Kontrazeptiva oder Enthaltsamkeit. Sollte es während der Behandlung dennoch zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine genetische Beratung erfolgen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Carboplatin kann jedoch Übelkeit und Erbrechen sowie Sehstörungen und Ototoxizität verursachen und dadurch indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Die Patienten sollten auf diese potentiellen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der gemeldeten Nebenwirkungen beruht auf einer kumulativen Datenbank von 1.893 Patienten, die eine Monotherapie mit Carboplatin zur Injektion erhalten haben, sowie auf den Erfahrungen nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse, bevorzugter Terminologie nach MedDRA und Häufigkeitskategorie laut folgender Definition aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Myelosuppression ist die dosislimitierende Toxizität von Carboplatin zur Injektion. Bei Patienten mit normalen Ausgangswerten kommt es in 25 % der Fälle zu einer Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenzahl unter $50.000/\text{mm}^3$, in 18 % der Fälle zu einer Neutropenie mit einer Granulozytenzahl unter $1.000/\text{mm}^3$ und in 14 % der Fälle zu einer Leukopenie mit einer Leukozytenzahl unter $2.000/\text{mm}^3$. Der Nadir tritt gewöhnlich an Tag 21 ein. Eine Myelosuppression kann verschlimmert werden, wenn Carboplatin zur Injektion mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln oder Behandlungsformen kombiniert wird.

Gewöhnlich erholen sich die Thrombozyten- und Leukozytenzahlen nach 28 Tagen bis auf Ausgangsniveau.

Die Erholung der Thrombozyten- und Leukozytenzahl kann zuweilen auch bis zu 35 bzw. 42 Tage in Anspruch nehmen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit Carboplatin erst wiederholt werden, nachdem die Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/ mm^3 und die Leukozytenzahl ≥ 4.000 Zellen/ mm^3 erreicht hat.

Die Hemmung der Knochenmarkfunktion fällt bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, starker Vorbehandlung, insbesondere mit Cisplatin, einem allgemein schlechten Gesundheitszustand sowie bei Patienten über 65 Jahren stärker aus und hält länger an als bei Patienten ohne diese Risikofaktoren. Bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand kommt es auch verstärkt zu Leukopenie und Thrombozytopenie.

Die Störungen der Knochenmarkfunktion sind generell reversibel und nicht-kumulativ, sofern Carboplatin gemäß den Empfehlungen in den Dosierungshinweisen angewendet wird. Diese Effekte haben, obwohl sie in der Regel reversibel sind, bei 4 % der Patienten unter Carboplatin zur Injektion zu infektiösen Komplikationen und bei 5 % zu hämorrhagischen Komplikationen geführt. Diese sind bei weniger als 1 % der Patienten tödlich verlaufen.

Eine Anämie mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl wurde bei 15 % der Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet. Die Inzidenz von Anämien steigt mit zunehmenden

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Begriff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
	Nicht bekannt	Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Behandlungsbedingte sekundäre maligne Erkrankung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Hämorrhagie*
	Nicht bekannt	Knochenmarkversagen, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom, hämolytischen Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktion
	Selten	Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie, Parästhesie, Verminderung der tiefen Sehnenreflexe, sensorische Störungen, Dysgeusie
	Nicht bekannt	Zerebrovaskulärer Insult*, Enzephalopathie, Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen (einschl. Verlust des Sehvermögens in seltenen Fällen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität
Herzkrankungen	Häufig	Kardiovaskuläre Erkrankung*
	Nicht bekannt	Herzversagen*, Kounis Syndrom (allergischer Myokardinfarkt)
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie, venöse Verschlusskrankheit (letal)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Erkrankung der Atemwege, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Diarrhoe, Obstipation, Erkrankung der Schleimhäute
	Nicht bekannt	Stomatitis, Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hauterkrankung
	Nicht bekannt	Urtikaria, Hautausschlag, Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Erkrankung des Bewegungsapparats
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Erkrankung des Urogenitaltrakts
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
	Nicht bekannt	Nekrose an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Extravasation an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	Renale Kreatinin-Clearance vermindert, Harnstoff im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, abnorme Leberfunktionswerte, Natrium im Blut vermindert, Kalium im Blut vermindert, Calcium im Blut vermindert, Magnesium im Blut vermindert
	Häufig	Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht

* Tödlich bei < 1 %, tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei < 1 % umfassten Herzversagen, Embolie und zerebrovaskulären Insult kombiniert.

der Exposition gegenüber Carboplatin zur Injektion.

In Ausnahmefällen kann eine Erythrozyten-substitution nötig sein.

Gutartige und bösartige Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nach zytostatischen Kombinationstherapien, die Carboplatin enthielten, wurden sekundäre akute maligne Erkrankungen gemeldet.

Nach Carboplatin enthaltenden zytostatischen Kombinationstherapien wurde gelegentlich über myelodysplastische Syndrome und akute myeloische Leukämie berichtet. Sehr selten ist es zu einer akuten Promyelozytenleukämie gekommen.

Erkrankungen des Immunsystems

Innerhalb von wenigen Minuten nach Verabreichung des Arzneimittels kann es zu potentiell tödlichen anaphylaktoiden Reaktionen kommen: Gesichtssödem, Dyspnoe, Tachykardie, Abfallen des Blutdrucks, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus, Angioödem.

Diese Reaktionen können mit Antihistaminika, Adrenalin und/oder Glukokortikoiden unter Kontrolle gebracht werden. Diese Reaktionen sind denen ähnlich, die nach der Verabreichung von anderen Platin-haltigen Präparaten beobachtet wurden und können innerhalb von Minuten auftreten. Die Inzidenz von allergischen Reaktionen kann nach vorheriger Exposition einer Platin-Therapie ansteigen und es gibt Berichte von Kreuzsensitivität mit anderen Platinpräparaten; es wurden jedoch allergische Reaktionen nach Anfangsexposition von Carboplatin festgestellt. Patienten sollten sorgfältig auf mögliche allergische Reaktionen überwacht und mit einer entsprechenden Therapie behandelt werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Bei 4 % der Patienten, die Carboplatin zur Injektion erhalten haben, ist es zu peripherer Neuropathie gekommen (hauptsächlich Parästhesie und Verminderung der tiefen Sehnenreflexe). Das Risiko scheint bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden, sowie bei Patienten unter langfristiger Behandlung mit Carboplatin zur Injektion höher zu sein.

Parästhesien als Folge einer Cisplatin-Behandlung können bei einer nachfolgenden Therapie mit Carboplatin manchmal weiter verschlimmert werden.

Klinisch bedeutsame sensorische Störungen (z. B. Störungen des Sehvermögens und Geschmacksveränderungen) sind bei 1 % der Patienten aufgetreten.

Die allgemeine Häufigkeit neurologischer Nebenwirkungen scheint bei Patienten, die Carboplatin zur Injektion innerhalb einer Kombinationstherapie erhalten, größer zu sein. Dies könnte auch mit einer längeren kumulativen Exposition in Verbindung stehen.

Gelegentlich wurden zentralnervöse Symptome berichtet, die häufig auf Antiemetika zurückzuführen sein dürften.

Augenerkrankungen

Entzündungen der Sehnerven mit Sehstörungen einschließlich Erblindung werden häufig berichtet. Diese treten gewöhnlich in Verbindung mit einer Hochdosis-Therapie bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion auf.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Hörstörungen außerhalb des Sprechbereichs mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4.000–8.000 Hz) wurden in seriellen audiometrischen Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 15 % beobachtet. In sehr seltenen Fällen wurde über Hypakusis berichtet.

Tinnitus wurde ebenfalls häufig gemeldet.

Bei Patienten mit durch Cisplatin vorgeschädigtem Hörorgan kommt es unter der Behandlung mit Carboplatin manchmal zu einer weiteren Verschlechterung der Hörfunktion. Bei Kindern, die in Kombination mit anderen ototoxischen Arzneimitteln höhere Carboplatin-Dosen als empfohlen erhielten, traten klinisch signifikante Hörstörungen auf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Zu Erbrechen kommt es bei 65 % der Patienten, bei einem Drittel dieser Patienten in schwerer Ausprägung. Übelkeit tritt bei weiteren 15 % auf. Vorbehandelte Patienten (insbesondere Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt wurden) scheinen anfälliger für Erbrechen zu sein.

Das Erbrechen begann ungefähr sechs Stunden nach der Verabreichung von Carboplatin. Es war von relativ kurzer Dauer und klang meist wieder ab. Diese Effekte verschwinden gewöhnlich innerhalb von 24 Stunden. Bei vorbehandelten Patienten, insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin, scheint Erbrechen häufiger vorzukommen. Das Auftreten von Erbrechen ist wahrscheinlicher, wenn Carboplatin zur Injektion in Kombination mit anderen emetogenen Verbindungen verabreicht wird. Durch Antiemetika können Übelkeit und Erbrechen im Allgemeinen beherrscht und durch ihre prophylaktische Verabreichung häufig vermieden werden.

Die sonstigen gastrointestinalen Beschwerden waren bei 8 % der Patienten Schmerzen sowie bei 6 % der Patienten Diarrhoe und Obstipation.

In manchen Fällen kam es zu medikamentös nicht beherrschbarem Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Es wurden Veränderungen der Leberfunktion bei Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet, darunter Erhöhung des Gesamtbilirubins bei 5 %, der SGOT bei 15 % und der alkalischen Phosphatase bei 24 % der Patienten. Diese Veränderungen waren allgemein leicht ausgeprägt und bei rund der Hälfte der Patienten reversibel.

Ein meist reversibler Anstieg von Leberenzymen (einschließlich alkalischer Phosphatase und Aspartataminotransferase), der nicht eindeutig auf die maligne Erkrankung zurückgeführt werden konnte, wurde nach Verabreichung von Carboplatin in den hier empfohlenen Dosierungen beobachtet. Die-

se Laborwertveränderungen führten jedoch bei keinem Patienten zum Therapieabbruch.

Eine fulminante Leberzellnekrose trat nach hochdosierter Anwendung von Carboplatin auf. Bei einer begrenzten Reihe von Patienten kam es nach sehr hohen Dosen von Carboplatin und autologen Knochenmarkstransplantationen zu einer schwerwiegenden Erhöhung der Leberfunktionswerte.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei Anwendung der üblichen Dosen hat sich nur gelegentlich eine Nierenfunktionsstörung entwickelt, obwohl Carboplatin zur Injektion ohne hochvolumige Flüssigkeitsgabe und/oder forcierte Diurese verabreicht wurde. Zu einem Anstieg des Serumkreatinins kommt es bei 6 %, zu einem Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs bei 14 % und zu einem Anstieg der Harnsäure bei 5 % der Patienten. Diese Anstiege sind in der Regel leicht ausgeprägt und bei etwa der Hälfte der Patienten reversibel. Die Kreatinin-Clearance hat sich bei Patienten unter Behandlung mit Carboplatin zur Injektion als sensitivster Parameter der Nierenfunktion herausgestellt. Bei 27 % der Patienten, die einen Ausgangswert von 60 ml/min oder höher aufweisen, kommt es im Verlauf der Therapie mit Carboplatin zur Injektion zu einer Verminderung der Kreatinin-Clearance.

Hyperurikämie – die erhöhten Serum-Harnsäurewerte können durch Allopurinol-Gabe wirksam gesenkt werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Therapiebeginn waren Nierenfunktionsstörungen häufiger und ausgeprägter als bei Patienten mit normaler Organfunktion. Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist bei Patienten, die zuvor eine Nephrotoxizität als Ergebnis einer Cisplatin-Therapie erfahren haben, wahrscheinlicher.

Ungeklärt ist derzeit, ob durch Rehydrierungsmaßnahmen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine weitere Verschlechterung der Organfunktion vermieden werden kann. Bei mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 60 bis 30 ml/min) muss die Dosis von Carboplatin in Abhängigkeit von der Einschränkung der GFR reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei einer GFR < 30 ml/min ist Carboplatin kontraindiziert.

Herzkrankungen

Es wurden vereinzelte Fälle von kardiovaskulären Zwischenfällen (Herzinsuffizienz, Embolie) sowie vereinzelte Fälle von zerebrovaskulären Ereignissen gemeldet.

Untersuchungen

Zu einer Verminderung der Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumspiegel im Serum kommt es bei 29 %, 20 %, 22 % bzw. 29 % der Patienten. Insbesondere wurde über Fälle einer frühen Hyponatriämie berichtet. Die Elektrolytverluste sind minimal und gehen nicht generell mit klinischen Symptomen einher.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Es wurde über Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet (Brennen, Schmerzen, Rö-

Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



tung, Schwellung, Urtikaria, Nekrose in Verbindung mit Extravasation).

Gelegentlich wurden Fieber und Schüttelfrost sowie Mukositis beobachtet.

Carboplatin wirkt im Tierexperiment embryotoxisch und teratogen. Mutagene Wirkung und Chromosomen-Aberrationen wurden in der Zellkultur nachgewiesen. Aufgrund dieser Daten muss angenommen werden, dass Carboplatin ein kanzerogenes Potential besitzt.

Über Lungenfibrose, manifestiert durch ein Engegefühl in der Brust und Dyspnoe, wurde berichtet. Das muss in Betracht gezogen werden, wenn ein Hypersensitivitätszustand der Lunge ausgeschlossen wird (siehe Erkrankungen des Immunsystems oben).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Dosierung von bis zu 1.600 mg Carboplatin/m² Körperoberfläche intravenös pro Kurs wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet.

Die Tiefstwerte der Granulozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins wurden zwischen den Tagen 9–25, im Median zwischen den Tagen 12–17, beobachtet. Nach 8–14 (Median 11) Tagen hatten die Granulozyten und nach 3–8 (Median 7) Tagen die Thrombozyten wieder Werte von $\geq 0,5 \times 10^9/l$ bzw. $\geq 25 \times 10^9/l$ erreicht.

Außerdem traten folgende nicht-hämatologische Nebenwirkungen auf:

Nierenfunktionsstörungen mit Abfall der GFR um 50 %, Neuropathien, Ototoxizität, Hyperbilirubinämie, Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen mit Kopfschmerzen, Hautrötungen, schwere Infektionen und Alopezie. Die Hörstörungen waren meist vorübergehend und reversibel.

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Die zu erwartenden Komplikationen im Fall einer Überdosierung stehen mit der Myelosuppression und der Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion sowie des Hörvermögens in Verbindung. Die Anwendung von höheren Carboplatin-Dosen als empfohlen wurde mit einem Verlust des Sehvermögens in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4). Zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen können Knochenmarktransplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) eingesetzt werden. Eine unterstützende Behandlung kann auch bei eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, ATC-Code: L01X A02

Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytotoxisch.

Seine zytotoxische Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und -Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion der DNA.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nicht Carboplatin selbst, sondern seine platinhaltigen Zerfallsprodukte sind an Plasmaproteine gebunden. Während der ersten 4 Stunden *post infusionem* beträgt der Anteil des an Plasmaproteine gebundenen Platins 24 % und erreicht innerhalb von 24 Stunden 87 %.

Elimination

Nach intravenöser Gabe sind die Spitze des Plasmaspiegels und die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve für die unveränderte Substanz, filtrierbares Platin und Gesamtplatin linear und abhängig von der verabreichten Carboplatindosis.

Nach intravenöser Verabreichung von Carboplatin als Kurzzeitinfusion (<1 h) fällt der Plasmaspiegel biphasisch exponentiell ab.

Die $t_{1/2\alpha}$ beträgt für unverändertes Carboplatin und filtrierbares Platin 90 Minuten, für Platin 100 Minuten. Die $t_{1/2\beta}$ beträgt für filtrierbares Platin 6 h, für Platin >24–40 h.

Bei multipler, über 5 Tage wiederholter Gabe von Carboplatin als intravenöse Kurzzeitinfusion wird keine Kumulation von Platin im Plasma gefunden. Die pharmakokinetischen Parameter am ersten Tag der Verabreichung sind weitgehend identisch mit denen an den Tagen 2–5.

Carboplatin wird vorwiegend über den Urin ausgeschieden. Die Urin-Recovery beträgt nach 24 h 60–80 % der verabreichten Platindosis.

Bei Carboplatin korrelieren Gesamtkörperclearance, renale Clearance und Ausscheidung an filtrierbarem Platin im Harn mit der Kreatinin-Clearance. Die Elimination von Carboplatin ist somit weitgehend von der GFR abhängig.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte deshalb die Carboplatin-Dosis in Abhängigkeit von der Clearance-Einschränkung reduziert werden, da seine myelosuppressive Wirkung von der Fläche an filtrierbarem Platin unter der Konzentrationszeitkurve abhängig ist (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Carboplatin ist sowohl *in vitro* als auch *in vivo* mutagen. Die karzinogene Wirkung von Carboplatin wurde nicht untersucht, aber Verbindungen mit ähnlichem Wirkungsmechanismus zeigten eine karzinogene Wirkung. In Ratten zeigt Carboplatin embryotoxische und teratogene Wirkungen. Ratten, die während der Organogenese mit Carbo-

platin behandelt wurden, zeigten häufiger Anomalien am Skelett und der inneren Organe.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Carboplatin sollte nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden, da aufgrund theoretischer Überlegungen nicht auszuschließen ist, dass dadurch die antineoplastische Wirksamkeit herabgesetzt wird.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität von unverdünntem Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wurde in punktierten Durchstechflaschen für 14 Tage bei 2–8 °C unter Lichtausschluss nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Konzentrat sofort verwendet werden. Sofern dies nicht geschieht, liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungszeit und -bedingungen beim Anwender und sollte nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C sein, außer der Anbruch der Lösung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Haltbarkeit nach Rekonstitution/Verdünnung

Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann mit 5%iger Glukoselösung weiter verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung mit den Endkonzentrationen 0,2 mg/ml und 3,5 mg/ml wurde für 56 Tage nachgewiesen, wenn sie bei 2–8 °C in PVC-freie (Polyolefin-)Infusionsbeutel und unter Lichtausschluss aufbewahrt wurde.

Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann mit 0,9%iger Natriumchloridlösung weiter verdünnt und als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die Infusionslösung ist für 24 Stunden bei 2–8 °C bzw. für 8 Stunden bei 22 °C chemisch stabil.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Sofern dies nicht geschieht, liegt die Verantwortung über die Aufbewahrungszeit und -bedingungen beim Anwender und sollte für das Konzentrat nach Anbruch und die gebrauchsfertige Zubereitung nach Verdünnung nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C sein, außer der Anbruch und die Verdünnung erfolgten unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Die Lösung enthält keine Konservierungsstoffe und jede nicht verwendete Lösung der Klarglas- oder der ONCO-TAIN-Flasche sollte unmittelbar entsorgt werden.



6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Carboplatin Hospira 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in Typ I Glasdurchstechflaschen mit natürlichen oder Butylgummistopfen zur Verfügung gestellt.

Durchstechflasche mit

1 × 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 × 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 × 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 × 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 × 45 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 × 45 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 × 60 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 × 60 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Durchstechflaschen können von einer ONCO-TAIN-Schutzhülle umgeben sein.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel sind immer, wenn es die Lösung und das Behältnis ermöglichen, vor Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Wenn Partikel in der Lösung zu erkennen sind, ist die Lösung zu schütteln und erneut visuell zu prüfen. Lösungen, in denen Partikel zu erkennen sind, dürfen nicht verwendet werden.

Carboplatin Hospira Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann mit 5%iger Glucose- oder 0,9%iger Natriumchloridlösung zu einer Endkonzentration von 0,2 – 3,5 mg/ml weiter verdünnt werden. Normalerweise wird die berechnete Carboplatin-Dosis mit einer Infusionslösung von bis zu 500 ml verdünnt. Für Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.3).

Richtlinien für die sichere Handhabung und Entsorgung antineoplastischer Arzneimittel:

1. Die Infusionslösung darf nur von fachkundigem Personal unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden.
2. Dies darf nur in einem hierfür geeigneten Bereich erfolgen.
3. Es müssen entsprechende Schutzhandschuhe getragen werden.
4. Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, damit ein versehentlicher Kontakt des Arzneimittels mit den Augen vermieden wird. Im Falle eines Kontakts mit den Augen, sind diese mit sehr viel Wasser und/oder 0,9%iger Natriumchloridlösung auszuspülen.

5. Schwangeres Personal darf mit der zytotoxischen Zubereitung nicht umgehen.

6. Bei der Entsorgung von Gegenständen (Spritzen, Kanülen usw.), die zur Rekonstitution und/oder Verdünnung von zytotoxischen Arzneimitteln verwendet wurden, sollten entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial müssen entsprechend den lokalen Vorschriften entsorgt werden.

7. Die Arbeitsflächen müssen mit saugfähigem Einwegpapier mit Plastikunterlage bedeckt werden.

8. Bei allen Spritzen und Sets sind Luer-Verschlüsse zu verwenden. Es werden großlumige Kanülen empfohlen, um den Druck und die mögliche Bildung von Aerosolen zu minimieren. Letzteres kann zudem durch Verwendung einer Entlüftungskanüle reduziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

39195.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung:
04. Dezember 1997

Verlängerung der Zulassung:
22. Oktober 2009

10. STAND DER INFORMATION

08/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin