

1. Bezeichnung des Arzneimittels

CARBO-cell® 10 mg/ml Infusionslösung, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Carboplatin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 50 mg Carboplatin.
1 Durchstechflasche mit 15 ml Lösung enthält 150 mg Carboplatin.
1 Durchstechflasche mit 45 ml Lösung enthält 450 mg Carboplatin.
1 Durchstechflasche mit 60 ml Lösung enthält 600 mg Carboplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

CARBO-cell® ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt:

- epitheliale Ovarialkarzinome
- kleinzellige Bronchialkarzinome
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs
- Zervixkarzinome, bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carboplatin sollte ausschließlich intravenös verabreicht werden. Die empfohlene Carboplatin-Dosierung bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt 400 mg Carboplatin/m² als intravenöse Einzeldosis, die als Kurzzeitinfusion (15 bis 60 min) verabreicht wird. Die Therapiekurse sollten nicht früher als in 4wöchigen Abständen wiederholt werden, wenn die Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ und die Leukozytenzahl $\geq 4.000/\mu\text{l}$ betragen. Bei Patienten mit Risikofaktoren wie vorangegangener knochenmarksuppressiver Behandlung und/oder Strahlentherapie und niedrigem Aktivitätsstatus (ECOG-Zubrod 2–4 oder Karnofsky unter 80) wird eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20–25% empfohlen. Für zukünftige Dosisanpassungen wird eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs durch wöchentliche Blutbilder während der initialen Behandlungskurse mit Carboplatin empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit einer Kreatininclearance von $< 60 \text{ ml/min}$ sind einem erhöhten Risiko einer Knochenmarksuppression ausgesetzt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist zur optimalen Anwendung von Carboplatin eine angemessene Dosisanpassung und eine engmaschige Kontrolle sowohl des hämatologischen Nadirs als auch der Nierenfunktion erforderlich.

Bei einer glomerulären Filtrationsrate von 30–59 ml/min sollte Carboplatin in Abhängigkeit vom Ausgangswert der Thrombozyten in folgender Dosierung verabreicht werden:

Thrombozyten-Ausgangswerte	Dosierung Carboplatin
$> 200.000/\mu\text{l}$	450 mg Gesamtdosis
100.000–200.000/ μl	300 mg Gesamtdosis

Bei einer glomerulären Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min}$ darf CARBO-cell® nicht mehr angewendet werden.

Dosierungsempfehlung nach AUC

Alternativ kann die Initialdosis mit Hilfe der Calvert-Formel berechnet werden, die die Nierenfunktion mit einbezieht (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR]). Dadurch wird die Gefahr einer Über- oder Unterdosierung aufgrund individueller Unterschiede der Nierenfunktion reduziert.

Formel nach Calvert:
Gesamtdosis (mg) = (angestrebter AUC-Wert*) \times (GFR + 25)

Hinweis:

Die Formel nach Calvert errechnet die Carboplatin-Gesamtdosis in mg, nicht in mg/m².

Siehe Tabelle unten

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

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/ Cyclophosphamid/Cisplatin
- Kombinationstherapie mit 5 oder mehr Wirkstoffen
- Strahlentherapie $\geq 4.500 \text{ rad}$, fokussiert auf ein Feld von 20 \times 20 cm oder auf mehr als ein Feld.

Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte CARBO-cell® abgesetzt werden.

Kombinationstherapie

Die optimale Anwendung von Carboplatin in Kombination mit anderen knochenmarksuppressiven Arzneimitteln erfordert eine Dosisanpassung entsprechend dem gewählten Regime und Zeitplan.

Anwendung bei Kindern

Für Kinder können derzeit keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da bei diesen Patienten keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Anwendung bei älteren Patienten (älter als 65 Jahre)

Dosierungsanpassungen können während der ersten und bei den folgenden Therapiekursen, je nach dem körperlichen Allgemeinzustand des Patienten, erforderlich sein.

Verdünnungen

Die Infusionslösung darf mit steriler 5%iger Glucoselösung oder steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml (500 $\mu\text{g/ml}$) verdünnt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Carboplatin ist kontraindiziert

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere platinhaltige Verbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit schwerer vorbestehender Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$)
- bei Patienten mit einer schweren Knochenmarkschädigung
- bei Patienten mit blutenden Tumoren
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Im Alter kann die Nierenfunktion eingeschränkt sein, dies sollte ggf. bei der Dosierung in Betracht gezogen werden.

Carboplatin sollte nur von Ärzten, die Erfahrungen in der Tumorthherapie haben, verabreicht werden. Die knochenmarksuppressive Wirkung von Carboplatin steht in engem Zusammenhang mit der renalen Clearance: bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen potentiell nierentoxischen Arzneimitteln behandelt werden, kann eine schwere und länger anhaltende Myelotoxizität auftreten. Daher sollten die Nierenfunktionsparameter vor und während der Therapie sorgfältig überwacht werden. Die Carboplatin-Kurse sollten nicht häufiger als in 4-wöchigen Abständen wiederholt werden. Nach Verabreichung von Carboplatin kommt es zu Thrombozytopenien, Leukopenien und Anämien. Während der Therapie und vor jedem Therapiekurs werden häufige Kontrollen des peripheren Blutbildes und der Thrombozyten empfohlen. Eine Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkhemmenden Arzneimitteln muss hinsichtlich Dosierungsanpassungen und Zeitplan sorgfältig geplant werden, um additive Wirkungen auf das Knochenmark auf ein Minimum zu reduzieren. Bei Patienten, bei denen es zu einer schweren Knochenmarkschädigung

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

kommt, kann eine supportive Transfusions-
 therapie notwendig werden.

Myelosuppressive Wirkungen können additiv zu denen einer gleichzeitigen Chemotherapie sein. Patienten mit schwerer und anhaltender Knochenmarksdepression haben ein hohes Risiko für Komplikationen aufgrund von Infektionen einschließlich tödlichen Ausgangs (siehe Abschnitt 4.8). Wenn irgendeines dieser Ereignisse auftritt, sollte Carboplatin abgesetzt werden.

Akute promyeloische Leukämie und Myelodysplasiesyndrom (MDS)/akute myeloische Anämie (AML) wurden Jahre nach der Behandlung mit Carboplatin und anderen antineoplastischen Behandlungen berichtet.

Carboplatin kann Übelkeit und Erbrechen verursachen. Durch Prämedikation mit Antiemetika und einer langsameren Arzneimittelgabe soll nach Berichten die Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen vermindert werden.

Carboplatin kann zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Obwohl keine klinischen Befunde für eine Verstärkung der Nierentoxizität vorliegen, wird empfohlen, Carboplatin nicht mit Aminoglykosiden oder anderen nephrotoxischen Mitteln zu kombinieren.

Wie bei allen platinhaltigen Verbindungen wurden allergische Reaktionen auf Carboplatin beobachtet. Sie können innerhalb weniger Minuten nach der Verabreichung auftreten und bedürfen entsprechender Behandlungsmaßnahmen. Ebenso kann es wie bei allen platinhaltigen Verbindungen zu anaphylaxie-ähnlichen Reaktionen kommen.

Es wurde über neurotoxische Effekte, besonders bei Patienten über 65 Jahren und/oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt sind, berichtet. Ein Zusammenhang zwischen vorübergehenden Sehstörungen und zu hohen Dosierungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde beobachtet.

Es liegen keine Untersuchungen über das karzinogene Potential von Carboplatin vor. Für Verbindungen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität wurden aber kanzerogene Wirkungen berichtet.

Hämatologische Toxizität

Hämolytische Anämie mit Vorliegen serologischer medikamentös induzierter Antikörper wurde bei mit Carboplatin behandelten Patienten berichtet. Dieses Ereignis kann tödlich sein.

Lebervenenverschlusskrankheit

Fälle von Lebervenenverschlusskrankheit (Sinusobstruktionssyndrom) wurden berichtet, von denen einige tödlich waren. Patienten müssen auf Zeichen und Symptome einer auffälligen Leberfunktion oder portalen Hypertonie, die nicht offensichtlich die Folge von Lebermetastasen ist, überwacht werden.

Das periphere Blutbild, die Nieren- und Leberfunktion und die Serumelektrolyte sollten engmaschig überwacht werden.

Es wird empfohlen, Blutbildkontrollen zu Beginn der Therapie und in wöchentlichen Abständen zur Bewertung des hämatologi-

schen Nadirs für anschließende Dosisanpassungen durchzuführen.

Neurologische Evaluationen sollten ebenfalls in regelmäßigen Abständen erfolgen.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Es wurden Fälle von reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) bei Patienten, die Carboplatin in einer Kombinations-Chemotherapie erhalten haben, berichtet. RPLS ist eine seltene, nach Beendigung der Therapie reversible und sich rasch entwickelnde neurologische Erkrankung, die Krampfanfälle, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen umfassen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnosestellung des RPLS basiert auf einer Bestätigung anhand von bildgebenden Verfahren zur Darstellung des Gehirns, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie).

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das hämolytisch-urämische Syndrom ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Carboplatin sollte bei den ersten Anzeichen eines begründeten Verdachts auf mikroangiopathische hämolytische Anämie, wie ein schnell fallender Hämoglobinwert mit einhergehender Thrombozytopenie, Anstieg des Serum-Bilirubins, Serum-Kreatinins, Blut-Harnstoff-Stickstoffs oder des LDH, abgesetzt werden. Das Nierenversagen kann, auch nach Beendigung der Therapie, irreversibel sein und eine Dialysebehandlung erforderlich machen.

Tumorlysesyndrom (TLS)

In den Erfahrungen nach der Markteinführung wurde das Tumorlysesyndrom (TLS) bei Patienten nach der Anwendung von Carboplatin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika berichtet. Patienten mit hohem Risiko eines TLS, z.B. Patienten mit hoher Proliferationsrate, starker Tumorlast und starker Empfindlichkeit für zytotoxische Wirkstoffe müssen eng überwacht werden, und es müssen entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Anwendung von Carboplatin bei Kindern ist nicht gesichert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von CARBO-cell® mit anderen das Knochenmark hemmenden Substanzen kann die Wirkung von CARBO-cell® und/oder der zusätzlich verordneten Medikamente auf das Knochenmark verstärkt werden.

Während der Therapie mit Carboplatin kann durch die Verabreichung von nephro- und/oder ototoxisch wirkenden Arzneimitteln (z.B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) die Organtoxizität der Arzneimittel erhöht werden.

Die gleichzeitige Gabe von Carboplatin und Komplexbildnern sollte vermieden werden, da dies theoretisch zu einer Abschwä-

chung der antineoplastischen Wirkung von Carboplatin führen könnte. Im Tierexperiment und klinisch wurde allerdings die antineoplastische Wirkung von Carboplatin durch Diethylthiocarbamat nicht beeinflusst.

Ein Abfall der Phenytoin-Serumspiegel wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Carboplatin und Phenytoin beobachtet. Dies kann zu einem Wiederauftreten von Krampfanfällen führen und eine Erhöhung der Phenytoin-Dosis erforderlich machen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Carboplatin kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Carboplatin sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Wegen möglicher schädigender Wirkungen auf den Säugling, darf während der Behandlung mit Carboplatin nicht gestillt werden.

Fertilität:

Frauen im gebärfähigen Alter müssen zur Vermeidung einer Schwangerschaft während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine wirksame Kontrazeption anwenden. Frauen, die während der Therapie schwanger sind oder schwanger werden, ist eine genetische Beratung anzubieten.

Carboplatin kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Carboplatin behandelt werden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Carboplatin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Carboplatin kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und somit indirekt die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die aufgezählten Häufigkeiten unerwünschter Reaktionen basieren auf kumulativen Daten einer großen Gruppe von Patienten mit unterschiedlichen prätherapeutischen prognostischen Merkmalen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Nicht bekannt: Pneumonie.

gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Über das Auftreten einer akuten Promyelozytenleukämie 6 Jahre nach einer Monotherapie mit Carboplatin und vorausgegangener Strahlentherapie wurde berichtet. In Einzelfällen wurden Sekundärtumore als Folge sowohl einer Carboplatin-Monotherapie als auch einer Kombinationstherapie beobachtet (ein kausaler Zusammenhang ist nicht gesichert).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Die dosislimitierende Nebenwirkung von Carboplatin ist die Einschränkung der Knochenmarkfunktion. Bei Carboplatin-Monotherapie mit maximal tolerierten Dosierungen kommt es bei ca. einem Drittel der Patienten zu einer Thrombozytopenie mit Nadir-Plättchenzahlen von weniger als $50 \times 10^9/l$. Der Nadir tritt im Allgemeinen zwischen den Tagen 14 und 21 ein, eine Normalisierung erfolgt innerhalb von 35 Tagen vom Behandlungsbeginn an. Eine Leukopenie trat bei ungefähr 20% der Patienten auf; eine Normalisierung vom Tag des Nadirs an (Tag 14–28) kann jedoch langsamer erfolgen und tritt im Allgemeinen innerhalb von 42 Tagen – von Therapiebeginn an – ein. Bei manchen Patienten ist eine Hämoglobinabnahme zu beobachten. Die Einschränkung der Knochenmarkfunktion kann bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion, intensiver Vorbehandlung, schlechtem Allgemeinzustand oder im Alter von über 65 Jahren ausgeprägter und länger anhaltend sein. Die Kombination von Carboplatin mit anderen knochenmarkfunktionshemmenden Verbindungen kann die Auswirkungen auf die Knochenmarkfunktion verstärken. Die Störung der Knochenmarkfunktion ist gewöhnlich reversibel und nicht kumulativ, wenn Carboplatin als alleiniges Arzneimittel, in der empfohlenen Dosierung und mit der empfohlenen Häufigkeit verabreicht wird.

Häufig: Anämie, möglicherweise kumulativ.
Gelegentlich: Komplikationen durch Infektionen, leichte Blutungen.

Nicht bekannt: In Einzelfällen wurden lebensbedrohliche Infektionen und Blutungen beobachtet, Fälle von febriler Neutropenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Reaktionen auf Carboplatin. Diese Reaktionen ähneln jenen, die nach der Verabreichung anderer platinhaltiger Verbindungen beobachtet werden, z.B. Hautausschlag, Urtikaria, Erytheme, Fieber ohne offensichtliche Ursache und Pruritus.

Nicht bekannt: In Einzelfällen können Bronchospasmus und Hypotonie sowie ein anaphylaktischer Schock auftreten, die entsprechende Behandlungsmaßnahmen (Epinephrin, Antihistaminika, Corticosteroide) erfordern.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Es besteht die Möglichkeit von Elektrolyt-Abnormalitäten. Tumorlysesyndrom.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Die Häufigkeit peripherer Neuropathien nach Behandlung mit Carboplatin beläuft sich auf 60%. Bei der Mehrzahl der Patienten beschränkt sich die Neurotoxizität

auf Parästhesien und eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe. Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen sind bei Patienten über 65 Jahre oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt wurden, erhöht. Parästhesien, die vor Einleitung der Carboplatin-Therapie bestehen, insbesondere wenn sie durch eine vorangegangene Cisplatin-Behandlung verursacht sind, können während der Carboplatin-Therapie persistieren oder sich verschlimmern.

Gelegentlich: Zentralnervöse Symptome wurden berichtet; sie scheinen häufig auf eine gleichzeitige Antiemetika-Therapie zurückzuführen zu sein.

Nicht bekannt: Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) (Erfahrungen nach Markteinführung).

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen, bis hin zu einem vorübergehenden Sehverlust, wurden unter Therapie mit platinhaltigen Arzneimitteln berichtet. Zu derartigen Effekten kommt es im Allgemeinen nur unter einer hochdosierten Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr häufig: Subklinische Hörstörungen mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4000–8000 Hz) sind bei audiometrischen Untersuchungen bei 15% der mit Carboplatin behandelten Patienten aufgetreten.

Häufig: Klinisch ausgeprägte Ototoxizität: bei 1% der Patienten traten klinische Symptome, zumeist Tinnitus, auf. Bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten, die unter dieser Therapie einen Hörverlust entwickelten, kann die Einschränkung des Hörvermögens persistieren oder sich verschlimmern. Klinisch signifikanter Hörverlust wurde bei Kindern, die höhere als die empfohlenen Carboplatin-Dosen in Kombination mit anderen gehörschädigenden Arzneimitteln verabreicht bekamen, beobachtet.

Herzkrankungen

Nicht bekannt: Über Einzelfälle von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinsuffizienz, Embolie) sowie Einzelfälle von zerebrovaskulären Ereignissen (Apoplexie) wurde berichtet (kausaler Zusammenhang mit Carboplatin nicht gesichert). Einzelfälle von Hypertonie wurden beobachtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit ohne Erbrechen tritt bei ca. einem Viertel der mit Carboplatin behandelten Patienten auf. Erbrechen wurde von der Hälfte der Patienten mitgeteilt, ein Drittel von ihnen litt an schwerer Emesis. Übelkeit und Erbrechen klingen im Allgemeinen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung ab und sprechen in der Regel auf Antiemetika an (bzw. können durch sie verhindert werden). Schmerzhaft gastrointestinale Beschwerden (17%)

Häufig: Medikamentös nicht beherrschbares Erbrechen wurde nur bei 1% der Patienten beobachtet. Bei vorbehandelten Patienten, insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin, scheint Erbrechen häufiger aufzutreten. , Diarrhö (6%), Obstipation (4%)

Nicht bekannt: Einzelfälle von Anorexie wurden berichtet; Pankreatitis (Erfahrungen nach Markteinführung).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Bei rund einem Drittel der mit Carboplatin behandelten Patienten mit normalen Ausgangswerten sind im Allgemeinen nach Prüfungen leichte bis mäßige Veränderungen der Leberfunktion mitgeteilt worden. Die alkalischen Phosphatasen sind häufiger erhöht als SGOT, SGPT oder Gesamtbilirubin. Die Mehrheit dieser Veränderungen bildet sich während des Therapiekurses spontan zurück. Schwere Dysfunktionen der Leber (einschließlich akuter Lebernekrosen) sind nach höheren als den empfohlenen Carboplatin-Dosen aufgetreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Alopezie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Die nierenschädigende Wirkung ist im Allgemeinen nicht dosislimitierend und erfordert keine präventiven Maßnahmen wie die Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina oder eine forcierte Diurese.

Häufig: Erhöhung des Harnstoffspiegels im Blut oder des Serum-Kreatinins. Des Weiteren kann eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatininclearance < 60 ml/min) beobachtet werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor der Behandlung kann die nierenschädigende Wirkung häufiger und schwerer sein. Unklar ist, ob durch angemessene Hydratation diese Wirkung kompensiert werden kann. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung ist erforderlich, wenn es zu einer mäßiggradigen Veränderung der Nierenfunktion (Kreatininclearance 30–59 ml/min) kommt. Carboplatin ist bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von < 30 ml/min kontraindiziert.

Nicht bekannt: Leichte Senkungen der Serumelektrolyte (Magnesium, Kalium, Natrium, und – in seltenen Fällen – Kalzium) sind nach der Behandlung mit Carboplatin beobachtet worden, ohne dass klinische Symptome auftraten. Einzelfälle von Hyponatriämie wurden berichtet, wobei der Kausalzusammenhang nicht gesichert ist.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Hyperurikämie wird etwa bei einem Viertel der mit Carboplatin behandelten Patienten beobachtet. Durch Allopurinol-Gabe können die erhöhten Serum-Harnsäurewerte gesenkt werden.

Gelegentlich: Geschmacksveränderung, Mukositis, Asthenie, Unwohlsein, Fieber und Schüttelfrost ohne Befunde für eine Infektion aufgetreten.

Nicht bekannt: Schmerzen, Erytheme, Schwellungen, Urtikaria und Nekrosen an der Einstichstelle wurden beobachtet. In Einzelfällen trat ein hämolytisch-urämisches Syndrom auf.

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

Symptome einer Intoxikation

Carboplatin wurde in Phase-I-Studien in einer Dosierung bis 1.600 mg/m² i.v. pro Kurs verabreicht. Bei dieser Dosierung wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet. Die Tiefstwerte der Granulozyten, der 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 $\geq 500/\mu\text{l}$ bzw. $\geq 25.000/\mu\text{l}$ erreicht.

Außerdem traten folgende nicht-hämatologische Nebenwirkungen auf: Nierenfunktionsstörungen mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate um 50%, Neuropathien, Ototoxizität, Sehverlust, Hyperbilirubinämie, Mukositis, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen mit Kopfschmerzen, Hautrötungen, schwere Infektionen. Die Hörstörungen waren meist vorübergehend und reversibel.

Therapie einer Intoxikation

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Eine Knochenmark-Transplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) können wirksame Maßnahmen zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen darstellen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, platinhaltige Verbindungen
 ATC-Code: L01XA02

Carboplatin besitzt ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin, d.h. es bewirkt vorwiegend eine Vernetzung zwischen DNA-Strängen und innerhalb eines DNA-Stranges selbst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Verabreichung von Carboplatin besteht beim Menschen eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentrationen des Gesamt- und des freien ultrafiltrierbaren Platins. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve lässt für Gesamtplatin ebenfalls eine lineare Beziehung zur Dosis erkennen.

Wiederholte Dosen an vier aufeinanderfolgenden Tagen verursachten keine Platinakkumulation im Plasma. Nach der Verabreichung von Carboplatin betragen die Werte

für die terminale Eliminations-Halbwertszeit von freiem ultrafiltrierbarem Platin und Carboplatin beim Menschen rund 6 Stunden bzw. 1,5 Stunden. Während der initialen Phase liegt der größte Teil des freien ultrafiltrierbaren Platins als Carboplatin vor. Die terminale Halbwertszeit für Gesamtplatin im Plasma beträgt 24 Stunden. Rund 87% des Platin-Plasmaspiegels werden innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung an Proteine gebunden. Carboplatin wird in erster Linie mit dem Urin ausgeschieden; ungefähr 70% des verabreichten Platins werden innerhalb von 24 Stunden wiedergefunden. Der Großteil des Wirkstoffs wird innerhalb der ersten 6 Stunden ausgeschieden. Die Gesamtkörper- und die renale Clearance von freiem ultrafiltrierbarem Platin korreliert mit der glomerulären Filtrationsrate, jedoch nicht mit der tubulären Sekretion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Symptome nach mehrmaliger Gabe im Tierversuch bestehen in Myelosuppression, gastrointestinalen Blutungen und Nekrosen, Erbrechen und Reduktion des Körpergewichts, Anstieg der Leberenzyme und des Blutharnstickstoffs, Schädigungen der Nieren, leichter Ototoxizität und Depression des Immunsystems.

Carboplatin ruft zytogenetische Effekte hervor, die neben der bestehenden mutagenen Wirkung eine kanzerogene Wirkung vermuten lassen. Eine Langzeitstudie zur Prüfung der Kanzerogenität liegt nicht vor.

Carboplatin ruft eine dosisabhängige Toxizität für Mutter und Fetus hervor und erhöht beim Fetus das Vorkommen von Veränderungen des Skeletts und innerer Organe. Bei höheren Dosen kommt es zu spontanen Aborten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Obwohl Carboplatin ein relativ stabiler Komplex ist, sollte es nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden, da theoretisch seine antineoplastische Wirkung hierdurch herabgesetzt werden kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung (Konzentration 0,5 mg/ml Carboplatin) nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung wurde bei Lagerung für 24 Stunden bei Raumtemperatur (+25 °C) nachgewiesen und nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung bei Lagerung für 8 Stunden bei Raumtemperatur (+25 °C) oder im Kühlschrank (+2 °C bis +8 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikro-

biellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch Reste verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen. Farblose Glas-Vials, Glastyp I mit Brombutyl-Gummistopfen und Chlorbutylstopfen (West 1241 PH 4104-40, teflonkaschiert) und Aluminiumsiegel mit farbigen Flip-off-Kappen

Packungen mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Umgang mit CARBO-cell® sollten, wie bei allen gleichartigen zytotoxisch wirksamen Substanzen, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden (Haut- und Schleimhautkontakte sind zu vermeiden).

Hinweise zur Beseitigung des nicht verwendeten Arzneimittels:

Nicht verwendete CARBO-cell® und alle Materialien, die mit CARBO-cell® in Kontakt gekommen sind, müssen gemäß den geltenden Richtlinien für zytostatische Substanzen sachgerecht entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
 Stadastraße 2 – 18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummern

46297.00.00/450 mg
 46298.00.00/50 mg + 150 mg + 600 mg

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

450 mg

Datum der Erteilung der Zulassung:
 26. Februar 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 21. Juli 2008

50 mg + 150 mg + 600 mg

Datum der Erteilung der Zulassung:
 26. Februar 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 11. Juni 2013

10. Stand der Information

Juli 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig