

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Carboplatin onkovic 10 mg/ml Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Carboplatin
Durchstechflaschen mit 50 mg, 150 mg, 450 mg und 600 mg Carboplatin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Carboplatin onkovic Infusionslösung 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-Bereiches

Carboplatin ist zur palliativen Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carboplatin onkovic darf nur intravenös verabreicht werden.

Vor Therapiebeginn und vor jedem Therapiekurs sollten Blutbild und Thrombozyten, Elektrolyte sowie Nieren- und Leberfunktion kontrolliert werden.

Die Lösung wird als i. v. Kurzzeitinfusion über 15–60 Minuten verabreicht.

Erwachsene

Nicht vorbehandelte Erwachsene mit normaler Nierenfunktion erhalten 400 mg Carboplatin/m² Körperoberfläche (KOF) als i. v. Kurzzeitinfusion (15–60 Minuten). Alternativ kann die Dosierung nach der Formel von Calvert (s. nächste Spalte) berechnet werden.

Die Behandlung mit Carboplatin in der Dosierung von 400 mg/m² KOF 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 Therapiezyklen sollten nicht früher als in 4-wöchigen Abständen wiederholt werden und/oder wenn die Thrombozytenzahl mindestens 100.000/mm³ und die Zahl der neutrophilen Granulozyten mindestens 2.000 mm³ betragen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren, wie vorangegangener Knochenmarksuppressiver Behandlung und/oder Strahlentherapie und niedrigem Aktivitätsstatus oder schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-Zubrod 2–4 oder Karnofsky unter 80), wird eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20–25% empfohlen (300–320 mg Carboplatin/m² KOF).

Für zukünftige Dosisanpassungen wird eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs durch wöchentliche Blutbilder während der initialen Behandlungszyklen mit Carboplatin empfohlen.

Ältere Patienten

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

Für Kinder können derzeit keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da bei diesen Patienten noch nicht genügend Erfahrungen mit Carboplatin vorliegen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min sind einem erhöhten Risiko einer Knochenmarksuppression ausgesetzt. Schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie wurde mit einer Häufigkeit von ca. 25% bei folgenden Dosierungen beobachtet:

| Baseline Creatinin Clearance | Initialdosis (Tag 1) |
|------------------------------|-----------------------------|
| 41–59 ml/min | 250 mg/m ² i. v. |
| 16–40 ml/min | 200 mg/m ² i. v. |

Es liegen unzureichende Daten für die Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von 15 ml/min oder weniger vor, um eine Empfehlung für die Behandlung geben zu können.

Alle oben angeführten Dosierungsempfehlungen gelten für den initialen Behandlungszyklus. Die Dosierung der nachfolgenden Therapiezyklen sollte sich nach der Verträglichkeit und dem Grad der Myelosuppression richten.

Dosierung nach AUC (Area Under the Curve)

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

Formel nach Calvert:

Gesamtdosis (mg) = (angestrebter AUC-Wert*) × (GFR {glomeruläre Filtrationsrate} + 25)

Hinweis:

Die Formel nach Calvert errechnet die Gesamtdosis in mg, daher Wert nicht in mg/m² KOF umrechnen.

Siehe Tabelle

Bei intensiv vorbehandelten Patienten, die bereits mit folgenden Therapieregimen vor-

behandelt sind, sollte die Formel nach Calvert nicht verwendet werden:

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/Cyclophosphamid/Cisplatin
- 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 knochenmarkschädigenden Medikamenten ist die Carboplatin-Dosis dem jeweils angewendeten Behandlungsschema anzupassen.

Hinweise

Die durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) eines Erwachsenen beträgt 1,73 m². Aus den empfohlenen Dosierungen von 400 mg/m² KOF bzw. 300–320 mg/m² KOF resultieren somit mg-Mengen von 680 mg bzw. von 480–520 mg Carboplatin. Zum Erreichen dieser Mengen sollten die unterschiedlichen Stärken dieses Arzneimittels in geeigneter Weise kombiniert werden. Um überschüssige Restmengen soweit wie möglich zu vermeiden, sollten zur Feineinstellung der gewünschten Dosierung die niedrig dosierten Stärken mit 50 mg bzw. 150 mg Carboplatin verwendet werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

Carboplatin onkovic darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Carboplatin und/oder andere Platinverbindungen
- schwerer vorbestehender Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min), es sei denn Arzt und Patient kommen zu dem Schluss, dass der mögliche Nutzen das Risiko der Behandlung überwiegt
- bestehender schwerer Knochenmarksuppression
- blutenden Tumoren
- gleichzeitiger Gelbfieberimpfung (siehe Abschnitt 4.5)

Hinweise

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 onkovic mit besonderer Vorsicht erfolgen (s. Abschnitte 4.2 und 4.4).

| *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 |

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Das Blutbild, die Nieren- und die Leberfunktion müssen regelmäßig überprüft werden. Die Behandlung muss bei abnormer Knochemarkdepression oder eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion abgebrochen werden.

Hämatologische Toxizität

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

Das Auftreten von Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie ist dosisabhängig und dosislimitierend. Eine engmaschige Kontrolle des peripheren Blutbilds wird während und nach der Behandlung mit Carboplatin empfohlen bis sich die Blutwerte normalisiert haben. Die mediane Zeitspanne bis zum Erreichen des Nadirs betrug bei Monotherapie 21 Tage und 15 Tage bei Kombinationstherapie. Generell sollten die Therapiekurse mit Carboplatin erst wiederholt werden, wenn sich die Zahl der Leukozyten, Neutrophilen und Blutplättchen normalisiert haben. Die Carboplatin-Zyklen sollten nicht häufiger als in 4-wöchigen Abständen wiederholt werden und/oder bis die Zahl der Neutrophilen mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Zahl der Thrombozyten mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

Anämie tritt häufig und kumulativ auf, erfordert aber sehr selten eine Bluttransfusion.

Bei Patienten, die vorbehandelt wurden (speziell mit Cisplatin) und/oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, kann die Myelosuppression verstärkt sein. Die Initialdosis mit Carboplatin sollte bei dieser Patientengruppe reduziert werden (s. Abschnitt 4.2) und das Blutbild zwischen den Behandlungszyklen häufig überwacht werden.

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.

Die myelosuppressive Wirkung kann sich mit derjenigen anderer Chemotherapeutika verstärken. Patienten mit einer schweren, andauernden Myelosuppression haben ein hohes Risiko für Komplikationen in Zusammenhang mit Infektionen, einschließlich fataler Ausgänge (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen 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.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das hämolytische urämische Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Carboplatin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, wie z.B. rasch abfallender Hämoglobin-

spiegel mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung des Serum-Bilirubins, Serum-Kreatinins, Blut-Harnstoff-Stickstoffs oder Laktatdehydrogenasespiegels (LDH-Spiegel) abgesetzt werden. Ein Nierenversagen kann nach Absetzen der Therapie irreversibel sein und eine Dialyse erforderlich machen.

Allergische Reaktionen

Wie bei allen platinhaltigen Verbindungen wurden allergische Reaktionen beobachtet. Diese können sowohl bei Erstgabe als auch bei wiederholter Applikation während oder innerhalb weniger Minuten nach der Verabreichung der Infusion auftreten und bedürfen entsprechender symptomatischer Behandlungsmaßnahmen. In einem solchen Fall muss die Behandlung mit Carboplatin onkovis abgebrochen werden. Bei Patienten, die in der Vorgeschichte mit platinhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden, ist das Risiko allergischer Reaktionen (Kreuzreaktionen) einschließlich Anaphylaxie, die manchmal tödlich verlaufen können, erhöht (siehe Abschnitt 4.3 und 4.8). Die Patienten sollten bezüglich allergischer Reaktionen sorgfältig überwacht werden.

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fortschreiten zu einem Kounis-Syndrom berichtet (akuter allergischer Koronararterienspasmus mit möglichem Myokardinfarkt in der Folge, siehe Abschnitt 4.8).

Nierentoxizität

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 onkovis mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2).

Kontrollen der Nierenfunktion sollten regelmäßig erfolgen.

Neurologische Toxizität

Neurotoxische Effekte, besonders bei Patienten über 65 Jahren und/oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt wurden, sind in der Regel leicht und auf Parästhesien und eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe beschränkt. Neurologische Untersuchungen sollten regelmäßig erfolgen.

Es wurde über Sehstörungen bis hin zum Verlust des Sehvermögens bei zu hohen Dosierungen von Carboplatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berichtet. Eine Verbesserung der Sehkraft bis hin zur vollständigen Wiederherstellung trat innerhalb von Wochen nach Absetzen der hochdosierten Behandlung ein.

Reversibles Posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle eines Reversiblen Posterioren Leukoenzephalopathie-Syndroms (RPLS) sind bei Patienten unter einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin berichtet worden. RPLS ist eine seltene, nach Absetzen der Therapie reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Störung, die mit Krampfanfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die

Diagnose des RPLS kann durch Darstellung des Gehirns mittels bildgebender Verfahren, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie) bestätigt werden.

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.

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.

Anwendung bei älteren Patienten

Im Alter kann die Nierenfunktion eingeschränkt sein, dies sollte ggf. bei der Dosierung in Betracht gezogen werden (siehe unter 4.2 Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion).

In Studien, die eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid einschlossen, zeigten ältere Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, eher eine schwere Thrombozytopenie als jüngere Patienten.

Sonstiges

Es wurde über Hörschäden während der Carboplatin-Therapie berichtet. Die Ototoxizität kann bei Kindern ausgeprägter sein. Fälle von verzögert einsetzendem Hörverlust bei Kindern wurden berichtet. Deshalb wird empfohlen bei dieser Patientengruppe über einen längeren Zeitraum Hörtests durchzuführen.

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Vakzinen kann bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapie geschwächt ist, zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Impfungen mit Lebendimpfstoff sollten bei Patienten, die mit Carboplatin behandelt werden, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Vakzine können angewendet werden, jedoch kann die Wirkung dieser Vakzine vermindert sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen eines erhöhten Risikos von thrombotischen Ereignissen bei Tumorerkrankungen werden häufig Antikoagulanzen angewendet. Die hohen interindividuellen Schwankungen bei der Gerinnungsfähigkeit während der Erkrankung und die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen oralem Antikoagulanzen und der chemotherapeutischen Krebsbehandlung, erfordern, falls die orale Behandlung des Patienten mit einem Antikoagulanzen für notwendig erachtet wird, eine häufigere Kontrolle des INR-Wertes.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Gelbfieber-Impfstoff: Risiko generalisierter tödlicher Reaktionen auf den Impfstoff (s. Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

- Attenuierte Lebendimpfstoffe (ausgenommen Gelbfieber): Risiko systemischer, möglicherweise tödlich verlaufender Erkrankungen (z. B. Infektionen). Das Risiko ist bei Patienten erhöht, die bereits wegen ihrer zugrunde liegenden Krankheit immunsupprimiert sind. Verwenden Sie inaktivierten Impfstoffen, falls vorhanden (Poliomyelitis).

Bei der Kombination von Carboplatin onkovic mit knochenmarkschädigend wirkenden Substanzen kann die Wirkung von Carboplatin onkovic und/oder der zusätzlich verordneten Medikamente auf das Knochenmark verstärkt werden.

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

Über eine Verminderung des Phenytoin-Serumspiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin und Phenytoin, die zu einem Wiederauftreten von Krampfanfällen führte und eine Erhöhung der Phenytoin-Dosierung erforderlich machte, wurde berichtet. Während der Behandlung mit Carboplatin onkovic sollte daher der 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. Die gleichzeitige Gabe von Phenytoin und Carboplatin kann die Toxizität von Carboplatin erhöhen oder zu einer Verringerung der Wirkung von Carboplatin führen.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

- Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (sowie Tacrolimus und Sirolimus) kann aufgrund der verstärkten Immunsuppression zu lymphoproliferativen Erkrankungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Carboplatin kann erbgutschädigend wirken und hat embryotoxische und teratogene Eigenschaften (s. Abschnitt 5.1).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Carboplatin nicht schwanger werden.

Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

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 in die Muttermilch übergeht. Aus diesem Grund sollte während der Behandlung nicht gestillt werden. Wird eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich, ist abzustillen (s. Abschnitt 5.2).

Fertilität

Bei Patienten, die eine antineoplastische Therapie erhalten, kann eine Suppression der Keimdrüsen auftreten, die zu Amenorrhoe oder Azoospermie führt. Diese Effekte sind von der Dosis und der Länge der Therapie abhängig und können irreversibel sein. Da gewöhnlich mehrere antineoplastische Substanzen in Kombination angewendet werden, lässt sich der Grad der testikulären und ovariellen Schädigung nur schwer voraussagen und auf einen speziellen Wirkstoff einschränken.

Männern im geschlechtsreifen Alter, die mit Carboplatin onkovic behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 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 (s. Abschnitt 5 „Pharmakologische Eigenschaften“).

Kontrazeptive Maßnahmen bzw. Abstinenz werden empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch kann Carboplatin Übelkeit und Erbrechen verursachen und dadurch indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen basiert auf dem kumulativen Datenbestand von 1.893 Patienten, die Carboplatin als Monotherapie erhielten und auf Daten nach Markteinführung.

Die folgende Liste der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen (MedDRA) und Häufigkeiten geordnet, wobei folgende Klassifizierung der Häufigkeiten zugrunde gelegt wird:

- 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).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Hämatologische Toxizität

Die dosisbegrenzende Nebenwirkung von Carboplatin ist die im Allgemeinen reversible Einschränkung der Knochenmarksfunktion.

Bei der Behandlung mit Carboplatin in der höchsten verträglichen Dosis werden bei 25 % der Patienten Thrombozytentieftstwerte von weniger als 50.000/mm³ und bei ungefähr 14 % der Patienten Leukozytentieftstwerte von weniger als 2.000/mm³ gefunden. Eine Neutropenie mit Granulozytenzahlen unter 1.000/mm³ trat bei 18 % der Patienten auf. Der Nadir wird bei der Monotherapie meist nach 21 Tagen erreicht, bei Kombinationstherapie nach 15 Tagen. Die Thrombozyten und Leukozyten haben meist nach 28 Tagen ihre Ausgangswerte wieder erreicht. Manchmal erfolgt der Anstieg der Thrombozyten und Leukozyten auf ihre Ausgangswerte erst nach 35 bzw. 42 Tagen. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Carboplatin erst wiederholt werden, wenn die Thrombozytenzahl ≥ 100.000/mm³ und die Leukozytenzahl ≥ 4.000/mm³ beträgt.

Eine Anämie mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl wurde bei 15 % der Patienten beobachtet und kann kumulativ sein. Mit steigender Carboplatin-Dosis entwickelt sich häufiger eine Anämie. Fälle von febriler Neutropenie wurden berichtet.

Die Einschränkung der Knochenmarksfunktion ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, intensiver Vorbehandlung (Cisplatin), herabgesetztem Allgemeinzustand und mit einem Alter von mehr als 65 Jahren schwerer und länger anhaltend als bei Patienten ohne diese Risikofaktoren. Die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Störungen der Knochenmarksfunktion sind gewöhnlich reversibel und nicht kumulativ, wenn Carboplatin nach den Empfehlungen in der Dosierungsanleitung angewendet wird.

In Ausnahmefällen kann eine Erythrozytensubstitution notwendig werden. Infektionen (4 %) und/oder Blutungen (5 %) wurden beobachtet. In Einzelfällen können diese Komplikationen tödlich verlaufen (< 1 %).

Gastrointestinale Toxizität

Erbrechen trat bei 65 % der Patienten auf, ein Drittel von ihnen litt an schwerer Erbrechen. Übelkeit tritt bei weiteren 15 % der mit Carboplatin behandelten Patienten auf. Bei vorbehandelten Patienten, insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin, scheint Erbrechen häufiger aufzutreten. 36 % der Patienten hatten leichtes Erbrechen, welches keine antiemetische Therapie erforderte. 16 % der Patienten hatten Erbrechen, das eine antiemetische Therapie notwendig machte. Medikamentös nicht beherrschbares Erbrechen wurde bei 1 % der Patienten beobachtet. Das Erbrechen begann ungefähr 6 Stunden nach der Verabreichung von Carboplatin. Es war von relativ kurzer Dauer und klang nach 24 Stunden meist wieder ab.

Das Auftreten von Erbrechen ist wahrscheinlicher wenn Carboplatin in Kombination mit weiteren emetogenen Substanzen verabreicht wird.

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Organsystemklassen

| Systemorganklasse | Häufigkeit | Nebenwirkung |
|---|---------------|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Häufig | Infektionen* |
| | Nicht bekannt | Pneumonie |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | Nicht bekannt | Behandlungsabhängige Sekundärtumore |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr häufig | Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie |
| | Häufig | Hämorrhagie* |
| | Nicht bekannt | Knochenmarkinsuffizienz, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom |
| Erkrankungen des Immunsystems | Häufig | allergische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Nicht bekannt | Dehydrierung, Anorexie, Hyponatriämie, Tumorlysesyndrom |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Periphere Neuropathien, Parästhesien, verminderte tiefe Sehnenreflexe, sensorische Störungen, Störung des Geschmacksempfindens |
| | Nicht bekannt | Schlaganfall*, Reversibles Posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) |
| Augenerkrankungen | Häufig | Sehstörungen, seltene Fälle von Sehverlust |
| Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths | Häufig | Ototoxizität |
| Herzkrankungen | Häufig | Kardiovaskuläre Störungen* |
| | Nicht bekannt | Herzversagen*, Kounis-Syndrom |
| Gefäßerkrankungen | Nicht bekannt | Embolie*, Hypertonie, Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Atemwegserkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmen |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen |
| | Häufig | Diarrhö, Obstipation, Mukositis |
| | Nicht bekannt | Stomatitis, Pankreatitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Häufig | Erhöhte Bilirubinwerte im Serum |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Häufig | Alopezie, Hauterkrankungen |
| | Nicht bekannt | Urtikaria, Hautausschlag, Erytheme, Pruritus |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Häufig | Erkrankungen des Bewegungsapparats |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Häufig | Erkrankungen des Urogenitaltrakts |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Asthenie |
| | Nicht bekannt | Reaktionen an der Injektionsstelle wie Nekrose, Erytheme, Extravasation, Unwohlsein |
| Untersuchungen | Sehr häufig | Verringerung der Kreatinin-Clearance, Anstieg des Harnstoffspiegels im Blut, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, abnormaler Leberfunktionstest, Verringerung der Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium) |
| | Häufig | Anstieg des Gesamtbilirubins, Hyperurikämie, Anstieg des Serum-Kreatinins |

* tödlich < 1 %, tödliche kardiovaskuläre Ereignisse < 1 % inkl. Herzversagen, Embolie und Schlaganfall

Durch Antiemetika können Übelkeit und Erbrechen im Allgemeinen beherrscht und durch ihre prophylaktische Verabreichung häufig vermieden werden.

Schmerzhafte, gastrointestinale Beschwerden traten bei 8 % der Patienten auf. Diarrhö oder Obstipation traten bei 6 % der Patienten auf. Einzelfälle von Anorexie wurden berichtet.

Neurotoxizität

Periphere Polyneuropathien, die sich meist durch Kribbeln, Taubheitsgefühl und/oder eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe äußern, werden mit einer Häufigkeit von 4 % beschrieben. Bei älteren Patienten über 65 Jahre oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt wurden bzw. über einen längeren Zeitraum mit Carboplatin behandelt wurden, sind diese Nebenwirkungen ausgeprägter und häufiger. Parästhesien als Folge einer Cisplatin-Behandlung können bei einer nachfolgenden Therapie mit Carboplatin manchmal weiter verschlimmert werden. Zentralnervöse Symptome wurden gelegentlich berichtet und scheinen häufig auf eine Antiemetika-Therapie zurückzuführen zu sein.

Klinisch signifikante sensorische Störungen (z. B. Sehstörungen, Störungen des Geschmacksempfindens) traten bei 1 % der Patienten auf.

Die Häufigkeit neurologischer Nebenwirkungen scheint bei Patienten, die Carboplatin in Kombinationstherapie erhalten, zuzunehmen. Dies ist wahrscheinlich auf die längere kumulative Exposition zurückzuführen.

Augentoxizität

In Einzelfällen wurden Entzündungen der Sehnerven mit Sehstörungen einschließlich Erblindung beobachtet.

Ototoxizität

Hörstörungen außerhalb des Sprechbereichs mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4000–8000 Hz) wurden bei serienmäßigen audiometrischen Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 15 % gefunden. Hörstörungen im Sprechbereich, meist verursacht durch Tinnitus, traten bei 1 % der Patienten auf.

Sehr seltene Fälle von Schwerhörigkeit wurden berichtet.

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.

Nierentoxizität

Die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung ist bei der Verabreichung von Carboplatin in gebräuchlicher Dosis ungewöhnlich, unabhängig davon ob präventive Maßnahmen wie die Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina oder eine forcierte Diurese angewendet wurden. Ein Anstieg des Serumkreatinins trat bei 6 % der Patienten, ein Anstieg des Harnstoffstickstoffs bei 14 % und ein Anstieg des Harnsäurespiegels bei 5 % der Patienten auf.

Die Erhöhung dieser Werte ist allgemein gering und in der Hälfte der Fälle reversibel.

Die Kreatinin-Clearance ist ein empfindlicher Parameter, um die Nierenfunktion der Patienten, die mit Carboplatin behandelt werden, zu überprüfen. Bei 27 % der Patienten mit Ausgangswerten ≥ 60 ml/min verringerte sich die Kreatinin-Clearance während der Carboplatin-Therapie.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Therapiebeginn waren Nierenfunktionsstörungen häufiger und ausgeprägter als bei Patienten mit normaler Organfunktion.

Ungeklärt ist derzeit, ob durch präventive Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine weitere Verschlechterung der Organfunktion vermieden werden kann.

Bei mäßiggradigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) muss die Dosis von Carboplatin in Abhängigkeit von der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate reduziert oder das Medikament abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min ist Carboplatin kontraindiziert.

Eine Hyperurikämie wird in ca. 25 % der mit Carboplatin behandelten Patienten beobachtet. Durch Allopurinol-Gabe können die erhöhten Serum-Harnsäurewerte wirksam gesenkt werden.

Elektrolyte

Es kann zu einem Abfall der Plasmaelektrolyte (Magnesium, Kalium, Natrium und Kalzium) bei 29 %, 20 %, 29 % bzw. 22 % der Patienten kommen. Die Elektrolytverluste sind geringfügig und verlaufen meist ohne klinische Symptome. Einzelfälle von Hyponatriämie wurden berichtet, wobei der Kausalzusammenhang nicht gesichert ist. Jedoch sollte insbesondere bei Risikopatienten, z. B. Patienten unter Diuretika-Therapie, die Möglichkeit einer Hyponatriämie in Betracht gezogen werden.

Lebertoxizität

Ein meist reversibler Anstieg von Leberenzymen (alkalische Phosphatase 24 %, Aspartataminotransferase 15 %, Bilirubin 5 %), der nicht eindeutig auf die maligne Erkrankung zurückgeführt werden konnte, wurde nach Verabreichung von Carboplatin in den hier empfohlenen Dosierungen beobachtet. Diese Laborwertveränderungen führten jedoch bei keinem Patienten zum Therapieabbruch.

Nach hochdosierter Anwendung von Carboplatin traten Fälle einer akuten, fulminant verlaufenden Leberzellnekrose auf.

Bei einzelnen Patienten, die sehr hohe Carboplatin-Dosen und autologe Knochenmarkstransplantationen erhalten hatten, trat eine starke Erhöhung der Leberfunktionswerte auf.

Allergische Reaktionen

Anaphylaktische Reaktionen, manchmal mit tödlichem Ausgang, können Minuten nach der Injektion auftreten. Sie äußern sich in der Regel durch Ödeme im Gesichtsbereich, Luftnot, Tachykardie, Blutdruckabfall, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmen.

Andere Nebenwirkungen

Haarausfall, Fieber und Schüttelfrost, Mukositis, Asthenie, Unwohlsein sowie Geschmacksveränderungen wurden gelegentlich beobachtet.

In Einzelfällen trat ein hämolytisch-urämisches Syndrom auf.

Über Einzelfälle von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinsuffizienz, Embolie) sowie Einzelfälle von zerebrovaskulären Ereignissen (Apoplexie) wurde berichtet, wobei der Zusammenhang zu Carboplatin nicht gesichert ist.

Fälle von Hypertonie wurden berichtet.

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 Potenzial besitzt.

Über das Auftreten von Zweitmalignomen bei Gabe von Carboplatin-haltigen Mehrfachkombinationen wurde berichtet.

Über das Auftreten einer akuten Promyelozytenleukämie 6 Jahre nach einer Monotherapie mit Carboplatin und vorausgegangen Strahlentherapie wurde berichtet.

Lokale Reaktionen

Über Reaktionen an der Injektionsstelle (Brennen, Schmerzen, Rötung, Schwellung, Urtikaria, Nekrose im Zusammenhang mit Extravasation) wurde berichtet.

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 1600 mg Carboplatin/m² KOF i. v. 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 $\geq 500/\mu\text{l}$ 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.

Die Anwendung höherer als der empfohlenen Dosen von Carboplatin wird mit Verlust des Sehvermögens in Zusammenhang gebracht (s. Abschnitt 4.4).

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

Zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen können Knochenmarkstransplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) eingesetzt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Antineoplastisch wirksame Substanz, Platinderivat aus der Reihe der Schwermetallkomplexe. ATC Code: L01XA02.

Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytotoxisch.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Kinetik von Carboplatin im Menschen kann nach einem offenen 2-Kammermodell erster Ordnung beschrieben werden.

Nach der i. v. Gabe sind die Spitze des Plasmaspiegels, die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve an unveränderter Substanz, filtrierbarem Platin und Gesamtplatin linear abhängig von der verabreichten Carboplatin-Dosis.

Nach i. v. 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 i. v. 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.

Die Plasmaproteinbindung von Carboplatin beträgt nach 4 h 20–25 % und nach 24 h > 90 %.

Carboplatin wird vorwiegend renal eliminiert. Die Urin-Recovery beträgt nach 24 h 60–80 % der verabreichten Platindosis.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Die letalen Dosen bei der Maus nach i. v. Einzelgabe und nach multipler i. v. Gabe täglich über 5 Tage sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

| | Einzel dosis i. v. | | tägliche Ver- brei- chung i. v. über 5 Tage | |
|------------------|--------------------|----------------------|---|----------------------|
| | mg/kg KG | (mg/m ²) | mg/kg KG | (mg/m ²) |
| LD ₁₀ | 123 | (369) | 37,7 | (113) |
| LD ₅₀ | 149 | (448) | 40,3 | (139) |
| LD ₉₀ | 182 | (542) | 56,9 | (171) |

Nach der Verabreichung in letalen Dosen wurden bei Maus und Ratte Gewichtsverlust, blutige Diarrhö mit Entzündungen der Darmmukosa, Blutungen aus Nase und Rachen, geschwollene Augen und Lethargie beobachtet.

Bei der LD₅₀ induzierte Carboplatin bei Maus und Ratte einen Abfall der Leukozyten, Granulozyten und Anämie. Im Knochenmark der Ratte wurde eine Veränderung des Anteils der Myelozyten/Erythrozyten mit einer Erhöhung der Myelozyten gefunden. Ein Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs um 248 und 48 % wurde bei Maus und Ratte nach Gabe der LD₅₀ beobachtet. In einer Dosis von 75 % der LD₅₀ trat dagegen bei der Maus keine Erhöhung des Blutharnstoffstickstoffs auf.

Histopathologische Veränderungen wurden nach Gabe der LD₅₀ an der Rattenniere nicht gefunden. Bei der Ratte und beim anästhesierten Hund induzierte Carboplatin in Dosierungen von 300 mg/m² KOF bzw. 400 mg/m² KOF als i. v. Einzeldosis keine Veränderungen an ZNS und Kardiovaskulärsystem.

Beim Hund wurden folgende nicht-toxische und toxische Dosen für Carboplatin ermittelt:

| tägliche i. v. Verabrei- chung über 5 Tage | mg/kg KG | (mg/m ² KOF) |
|---|-------------|----------------------------|
| höchste nichttoxische Dosis (HNNTD) | 1,5 | (30) |
| niedrige toxische Dosis (TDL) | 3 | (60) |
| hohe toxische Dosis (TDH) | 6 | (120) |
| letale Dosis (LD) | 12 | (240) |

In der letalen Dosis induzierte Carboplatin beim Hund Anorexie, Erbrechen, massive intestinale Blutungen und blutige Diarrhö. Die gleichen Nebenwirkungen mit geringeren Schweregraden wurden nach der Verabreichung der TDH beobachtet.

Reversible Leukozytopenie, Retikulozytopenie und Thrombozytopenie traten zwischen den Tagen 16–23 nach der Gabe von Carboplatin in der TDH auf. Diese hämatologischen Parameter hatten an Tag 30 nach der Verabreichung ihre Ausgangswerte wieder erreicht. Eine geringfügige Abnahme des Hämoglobins, der Erythrozyten und des Hämatokrits wurde ebenfalls gefunden. Nach Verabreichung der LD war die myelosuppressive Wirkung von Carboplatin vergleichbar bis ausgeprägter. Ein reversibler Anstieg der AP und SGPT wurde durch Carboplatin in der TDH induziert.

Nach Gabe der LD wurden neben einem Anstieg dieser Enzyme eine Erhöhung des Serumkreatinins und Blutharnstoffstickstoffs sowie ein Abfall der Plasmaelektrolyte (Kalium, Magnesium) gefunden. Bei der LD verursachte Carboplatin histopathologische Veränderungen an der Niere (Nephrose) und am Knochenmark (Hypozellularität).

An der Leber wurden Veränderungen in den Hepatozyten bereits nach der TDH beobachtet. Bei weiblichen Hunden wurde eine Atrophie der Ovarien nach Verabreichung von Carboplatin in der LD beobachtet.

Die niedrigste emetische Dosis für Carboplatin betrug 120 mg/m² KOF pro Tag.

Beim Meerschweinchen wurde im Versuch über 21 Tage mit 28 mg bzw. 56 mg Carboplatin/m² KOF s. c. keine Abnahme des Preyerschen Reflexes und kein histologisches Korrelat als Zeichen einer Ototoxizität gefunden. In den klinischen Prüfungen zeigten sich jedoch Anzeichen einer Ototoxizität (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mutagene Wirkungen und Chromosomen-Aberrationen wurden in der Zellkultur nachgewiesen. Aufgrund dieser Daten muss angenommen werden, dass Carboplatin erbgutverändernd und kanzerogen wirkt.

Eine Langzeitstudie zur Kanzerogenität liegt nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Carboplatin wurde jeweils 25 Ratten in Dosierungen von 12, 24, 36 und 48 mg/m² KOF i. v. an den Tagen 6–15 während der Trächtigkeit verabreicht. Einer Kontrollgruppe gleicher Größe wurden 2 ml/kg KG physiologische Kochsalzlösung gegeben.

Während der Untersuchungsperiode von 21 Tagen verstarben in der Behandlungs- und Kontrollgruppe keine Tiere.

14 % bzw. 87 % Aborte wurden in den Tiergruppen beobachtet, die 36 mg/m² KOF bzw. 48 mg/m² KOF Carboplatin täglich über 9 Tage erhalten hatten.

Die Nahrungsaufnahme und Zunahme des Körpergewichts war bei den Muttertieren, die Carboplatin in Dosierungen von 36 und 48 mg/m² KOF erhalten hatten, geringer als bei den Tieren, welche mit niedrigeren Dosierungen behandelt worden waren und bei der Kontrollgruppe. In den Behandlungsgruppen wurden bei den Feten Anomalien an äußeren und inneren Organen beobachtet. Es wurden Vergrößerungen der Gehirnkammer, Hernien und Tumoren im Abdominalraum und Herzdyslokationen gefunden. Diese Veränderungen wurden bei den Feten der mit 24 mg/m² KOF behandelten Tiere gelegentlich und in der nächsthöheren Dosierungsstufe häufiger beobachtet. In der Tiergruppe, die mit der höchsten Carboplatin-Dosis behandelt worden war, konnten nur drei Feten untersucht werden. Hierbei wurden keine Anomalien gefunden.

Am Skelett wurden Missbildungen, Entwicklungsstörungen, unvollständige oder fehlende Knochenbildung beobachtet. Diese Anomalien wurden primär am Brustbein, seltener an Schädel, Wirbelsäule und Rippen be-

obachtet. Die Skelettanomalitäten wurden in den Gruppen, die Carboplatin in Dosierungen von 24, 36 und 48 mg/m² KOF erhalten hatten, häufiger beobachtet und waren ernsthafter als bei den anderen Tiergruppen.

Carboplatin wirkte bei Ratten embryotoxisch und teratogen, wenn es während der Organogenese in täglichen Dosierungen von > 24 mg/m² KOF i. v. gegeben wurde.

Erfahrungen über die embryotoxische und teratogene Wirkung der Substanz beim Menschen liegen nicht vor.

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden, da keine Untersuchungen über einen eventuellen Übertritt von Carboplatin in die Muttermilch vorliegen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Carboplatin sollte nicht mit Aluminium-haltigen Infusionsbesteckungen, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden, da Aluminium mit Carboplatin reagiert und Ausfällung verursachen und dadurch die antineoplastische Wirksamkeit herabgesetzt werden kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses und nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung

Eine aseptische Arbeitsweise vorausgesetzt gelten folgende Stabilitätsangaben: Nach Anbruch ist Carboplatin onkovis bei Raumtemperatur für 72 Stunden physikalisch-chemisch stabil.

Die Lösung kann mit 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger NaCl-Lösung weiter verdünnt werden.

Mit 5%iger Glucose-Lösung zubereitete Infusionslösungen sind in Konzentrationen von 0,4–2 mg/ml für 72 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtschutz physikalisch-chemisch stabil.

Mit 0,9%iger Kochsalz-Lösung zubereitete Infusionslösungen sind in einer Konzentration von 2 mg/ml bei 2 °C bis 8 °C unter Lichtschutz für 24 Stunden physikalisch-chemisch stabil. Es wird aber empfohlen, die mit 0,9%iger Kochsalz-Lösung zubereitete Infusionslösung unmittelbar nach Zubereitung zu verwenden.

Eine aseptische Arbeitsweise vorausgesetzt, gelten folgende Stabilitätsangaben (physikalisch-chemisch) für zubereitete Infusionslösungen:

Siehe Tabelle auf Seite 7

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Falls ein sofortiger Verbrauch nicht vorgesehen ist, liegt die sachgemäße Auf-

| Trägerlösung | Carboplatin-Konzentration mg/ml | Bedingungen | Stabilitätsdauer in Stunden |
|----------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 5%ige Glucose-Lösung | 0,4–2 | Raumtemperatur/Lichtschutz | 72 |
| 0,9%ige NaCl | 2 | 2–8 °C/Lichtschutz | 24 |

bewahrung der zubereiteten Infusionslösung in der Verantwortung des Benutzers und sollte eine Frist von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sein denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und nachweisbar aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 25 °C aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 1 **N 1** und 10 **N 3** Durchstechflaschen mit je 5 ml (50 mg) / 15 ml (150 mg) / 45 ml (450 mg) / 60 ml (600 mg) / 100 ml (1000 mg) Infusionslösung.

- 1 Durchstechflasche mit 5 ml Infusionslösung enthält 50 mg Carboplatin.
- 1 Durchstechflasche mit 15 ml Infusionslösung enthält 150 mg Carboplatin.
- 1 Durchstechflasche mit 45 ml Infusionslösung enthält 450 mg Carboplatin.
- 1 Durchstechflasche mit 60 ml Infusionslösung enthält 600 mg Carboplatin.
- 1 Durchstechflasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 1000 mg Carboplatin.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Carboplatin handelt es sich um eine mutagene und potenziell karzinogene Substanz. Bei Zubereitung und Applikation sind die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten. Die Zubereitung muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung durch hierfür ausgebildetes Personal erfolgen.

Entsorgungsvorschriften für Zytostatika sind zu beachten!

7. Inhaber der Zulassung

onkovis GmbH
Grube 45
82377 Penzberg
Telefon: (08856) 9017480
Telefax: (08856) 90174818
email: info@onkovis.de

8. Zulassungsnummer

39079.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

10.12.1997/21.04.2004

10. Stand der Information

Januar 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

