

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carboplatin Ebewe 10 mg/ml - Konzentrat zur Infusionsbereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 10 mg Carboplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

klare, farblose oder fast farblose Lösung

pH – Wert: 5,0-7,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carboplatin Ebewe wird angewendet bei Erwachsenen.

Carboplatin ist für die Behandlung folgender Karzinome angezeigt:

- 1) fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als:
 - a. First-line-Therapie
 - b. Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben;
- 2) kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Anwendung:

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

Carboplatin darf nur intravenös verabreicht werden.

Carboplatin sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Die empfohlene Carboplatin-Dosierung bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion, d. h. Kreatinin-Clearance von > 60 ml/min, beträgt 400 mg/m^2 als intravenöse Einzeldosis, die als Kurzzeitinfusion (15 bis 60 min) verabreicht wird.

Die Behandlung sollte nicht wiederholt werden, bis nicht vier Wochen seit dem vorherigen Carboplatin Therapiezyklus vergangen sind und/oder bis die Neutrophilenzahl mindestens $2.000 \text{ Zellen/mm}^3$ und die Thrombozytenzahl mindestens $100.000 \text{ Zellen/mm}^3$ beträgt.

Bei Patienten mit Risikofaktoren wie vorherige myelosuppressive Behandlung und niedriger Leistungs-Status (ECOG-Zubrod 2 - 4 oder Karnofsky unter 80) wird eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20 - 25 % empfohlen.

Während der initialen Behandlungszyklen mit Carboplatin wird für künftige Dosisanpassungen eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs anhand wöchentlicher Blutbilder empfohlen, um eine Dosisanpassung für die weiteren Behandlungen treffen zu können.

Alternativ kann die unten angegebene Calvert-Formel zur Dosisbestimmung genutzt werden:

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

Dosis (mg) = angestrebter AUC-Wert (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
Angestrebter AUC-Wert	Geplante Chemotherapie	Behandlungsstatus des Patienten
5-7 mg/ml min	Carboplatin-Monotherapie	Ohne Vorbehandlung
4-6 mg/ml min	Carboplatin-Monotherapie	Mit Vorbehandlung
4-6 mg/ml min	Carboplatin plus Cyclophosphamid	Ohne Vorbehandlung

Hinweis: Mit der Formel nach Calvert wird die Carboplatin-Gesamtdosis in mg, nicht in mg/m² errechnet. Bei intensiv vorbehandelten Patienten sollte die Formel nach Calvert nicht angewendet werden**.

**Eine intensive Vorbehandlung wird angenommen, wenn Patienten eine der folgenden Therapien erhalten haben:

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/ Cyclophosphamid/Cisplatin
- Kombinationstherapie mit 5 oder mehr Wirkstoffen
- Strahlentherapie ≥ 4500 rad, fokussiert auf ein Feld von 20 x 20 cm oder auf mehr als ein Therapiefeld.

Carboplatin sollte abgesetzt werden bei Nichtansprechen des Tumors, Progression der Erkrankung und/oder bei Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen.

Nadeln und Infusionsbestecke mit Aluminiumteilen, die mit Carboplatin in Kontakt kommen könnten, dürfen nicht für die Zubereitung oder Verabreichung eingesetzt werden. Aluminium reagiert bei Kontakt mit Carboplatin mit der Bildung einer Ausfällung und mit einem Verlust an Wirkstärke.

Wie allgemein beim Umgang mit Zytostatika ist auch bei der Handhabung von Carboplatin höchste Vorsicht geboten.

Die Zubereitung muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung durch hierfür ausgebildetes Personal erfolgen.

Haut- und Schleimhautkontakte sind unbedingt zu vermeiden. Schwangere sollten den Umgang mit Carboplatin vermeiden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min tragen ein erhöhtes Risiko für eine schwere Unterdrückung der Knochenmarksfunktion.

Die Häufigkeit von schwerer Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie blieb unter den folgenden Dosierungen konstant bei 25 %:

Kreatinin-Clearance

41-59 ml/min

16-40 ml/min

Anfangsdosierung (Tag 1)

250 mg/m² i.V.

200 mg/m² i.V.

Zur optimalen Anwendung von Carboplatin werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine angemessene Anpassung der Dosis sowie eine engmaschige Überwachung des hämatologischen Nadirs und der Nierenfunktion benötigt.

Für die intravenöse Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min. oder weniger liegen keine ausreichenden Daten vor und es kann daher keine Empfehlung für die Behandlung gegeben werden.

Alle vorher angeführten Dosisempfehlungen gelten ausschließlich für die initiale Behandlung. Alle weiteren Dosierungen sollten anhand der jeweiligen Verträglichkeit angepasst werden und so gewählt werden, dass ein akzeptabler Grad der Myelosuppression gewährleistet wird.

Kombinationstherapie:

Die optimale Anwendung von Carboplatin in Kombination mit anderen myelosuppressiven Substanzen macht eine Dosisanpassung gemäß dem gewählten Regime und Zeitplan erforderlich.

Kinder und Jugendliche:

Da es keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Carboplatin bei Kindern und Jugendlichen gibt, können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen abgegeben werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren):

Je nach dem körperlichen Allgemeinzustand des Patienten können Dosierungsanpassungen während der ersten oder bei den folgenden Therapiekursen erforderlich sein.

Verdünnen:

Das Konzentrat muss vor der Infusion verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Carboplatin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere platinhaltigen Verbindungen;
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6);
- schwerwiegender Myelosuppression;
- blutenden Tumoren;
- Blutungen und akute Infektionen (z. B. Herpes zoster);
- schwerer vorbestehender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von < 30 ml pro Minute), es sei denn, der potenzielle Nutzen der Behandlung übertrifft nach Urteil von Arzt und Patient die möglichen Risiken;
- gleichzeitiger Anwendung von Gelbfieber-Impfstoffen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

Carboplatin sollte nur von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrungen in der Tumorthherapie besitzen. Kontrollen des Blutbilds sowie der Leber- und Nierenfunktion sind regelmäßig durchzuführen, und das Arzneimittel ist im Falle einer abnormalen Knochenmarksuppression oder einer abnormalen Nieren- oder Leberfunktion abzusetzen.

Zur Handhabung der Therapie und von potentiellen Komplikationen sollten Einrichtungen für Diagnose und Behandlung zugänglich sein.

Carboplatin ist ein stark toxisches Arzneimittel mit geringer therapeutischer Bandbreite und eine therapeutische Wirkung ohne einen gewissen Grad an Toxizität ist aus diesem Grund eher unwahrscheinlich.

Hämatologische Toxizität

Die hämatologische Toxizität von Carboplatin ist zwar bei Anwendung der empfohlenen Dosierungen normalerweise nur mäßig und reversibel, bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion oder Patienten mit gleichzeitiger (oder vorhergehender) Behandlung mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln oder Strahlentherapie kann allerdings auch eine schwere Knochenmarksuppression (vor allem Thrombozytopenie) auftreten.

Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind dosisabhängig und dosisbeschränkend. Vor und während der Therapie sollten häufig Blutbildkontrollen gemacht werden sowie die Nieren- und Leberfunktion kontrolliert werden. Im Falle einer Toxizität sind diese Kontrollen fortzusetzen, bis sich die Werte wieder normalisiert haben. Bei Patienten mit einer Monotherapie mit Carboplatin ist der mediane Tag der niedrigsten Werte Tag 21, und bei Patienten mit einer Kombinationstherapie mit Carboplatin mit anderen Chemotherapeutika Tag 15. Generell sollten die einzelnen Therapiezyklen mit Carboplatin nicht wiederholt werden, bis sich Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenwerte wieder normalisiert haben. Die Therapie sollte frühestens 4 Wochen nach dem letzten Therapiezyklus mit Carboplatin wiederholt werden und/oder bis die Neutrophilen wieder einen Wert von mindestens $2000/\text{mm}^3$ und die Thrombozyten einen Wert von mindestens $100.000/\text{mm}^3$ erreicht haben.

Anämien sind häufig und kumulativ, erfordern aber nur sehr selten eine Transfusion.

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

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

Patienten mit umfangreicher Vorbehandlung (im Besonderen mit Cisplatin), schlechtem Allgemeinzustand oder Patienten, die über 65 Jahre alt sind oder eine Begleittherapie mit nephrotoxischen Arzneimitteln erhalten, können zusätzlich zu Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine schwerere oder verlängerte Myelosuppression erleiden. Anfangsdosierungen sollten bei diesen Patientengruppen entsprechend verringert werden (siehe Abschnitt 4.2). Regelmäßige Untersuchungen des Blutbildes sind durchzuführen, um die Auswirkungen von Carboplatin zu überwachen. Um additive Wirkungen auf ein Minimum zu halten, muss eine Kombinationstherapie aus Carboplatin und weiteren myelosuppressiven Substanzen im Hinblick auf Dosierung und den Zeitplan sehr sorgfältig geplant werden. Bei Patienten, bei denen eine schwere Unterdrückung der Knochenmarksfunktion auftritt, kann eine supportive Transfusionstherapie notwendig werden.

Myelosuppressive Wirkungen können zusätzlich zu jenen einer gleichzeitigen Chemotherapie auftreten. Bei Patienten mit schwerer und anhaltender Myelosuppression besteht ein hohes Risiko von infektiösen Komplikationen, die auch tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8). Falls solche Ereignisse beobachtet werden, sollte Carboplatin abgesetzt werden.

Kriterien für eine Dosisanpassung bei Patienten mit Knochenmarksuppression nach einer Dosis von Carboplatin werden in Abschnitt 4.2 angeführt; als Alternative zu einer Dosisreduktion kann auch die Verabreichung der vollen therapeutischen Dosis bis zur Normalisierung der Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen (Werte von $\geq 2000/\text{mm}^3$ bzw. $100.000/\text{mm}^3$) aufgeschoben werden. Die Behandlung von schweren hämatologischen Toxizitätsreaktionen kann unterstützende Maßnahmen, wie die Verabreichung von Antinfektiva und supportive Transfusionen notwendig machen.

Die myelosuppressive Wirkung von Carboplatin steht in engem Zusammenhang mit der renalen Clearance. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten die Parameter der Nierenfunktion folglich vor und während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Magen-Darm-Trakt

Carboplatin kann Erbrechen verursachen. Die Häufigkeit und Schwere kann durch Antiemetika (Selektive 5-HT₃-Antagonisten, z. B. Ondansetron oder substituierte Benzamide, z. B. Metoclopramid) vermindert werden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Exsikkose, Ascites und Pleuraerguss geboten.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Carboplatin sollte bei ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, wie etwa rasch abfallende Hämoglobinwerte mit gleichzeitiger Thrombozytopenie und Erhöhung von Serumbilirubin, Serumkreatinin, Blutharnstickstoff oder LDH, abgesetzt werden. Ein mögliches Nierenversagen könnte auch bei Absetzen der Therapie nicht reversibel sein und eine Dialyse erforderlich machen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie mit anderen Platinkomplexen wurden auch mit Carboplatin allergische Reaktionen beschrieben, z. B. Erytheme, Fieber ohne offensichtliche Ursache und Pruritus. Diese treten zumeist während der Infusion auf und erfordern einen Abbruch der Infusion und eine entsprechende symptomatische Behandlung. In Einzelfällen kam es zu Anaphylaxie, Angioödem und anaphylaktoiden Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Urtikaria und Gesichtssödem, sehr selten auch letal. Die Behandlung muss sofort abgebrochen, und entsprechende Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Die Reaktionen waren ähnlich wie die nach Applikation anderer platinhaltiger Verbindungen beobachteten und sie können innerhalb weniger Minuten nach Verabreichung auftreten. Die Inzidenz allergischer Reaktionen kann bei vorheriger Aussetzung zu platinhaltigen Präparaten erhöht sein, auch wenn diese Reaktionen nach erster Aussetzung zu Carboplatin beobachtet wurden. Kreuzreaktionen, die in manchen Fällen letal verlaufen können, wurden mit allen Platinkomplexen beschrieben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten sind sorgfältig auf potentielle allergische Reaktionen zu beobachten und supportiv zu behandeln, einschließlich der Gabe von Antihistaminen, Adrenalin und/oder Glucocorticoiden.

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

Carboplatin wird in erster Linie im Harn ausgeschieden. Daher muss bei Patienten mit einer Carboplatin Therapie die Nierenfunktion entsprechend überwacht werden. 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 erfordert die Behandlung mit Carboplatin daher besondere Vorsicht. Zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2.

Die nierenschädigende Wirkung kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Beginn der Carboplatin-Behandlung häufiger und schwerwiegender sein. Außerdem ist eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patienten wahrscheinlicher, bei denen es unter Cisplatin zu Nephrotoxizität gekommen ist. Auch wenn keine klinischen Befunde für eine Verstärkung der nierenschädigenden Wirkung vorliegen, wird empfohlen, Carboplatin nicht mit Aminoglykosiden oder sonstigen nephrotoxischen Substanzen zu kombinieren. Im Gegensatz zu Cisplatin ist eine Hydratation vor und nach der Behandlung bei Carboplatin nicht erforderlich, da Carboplatin ein relativ geringes nephrotoxisches Potenzial zeigt.

Carboplatin kann zu einer Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion führen. Sehr hohe Carboplatin-Dosen (≥ 5 -Fache der empfohlenen Dosis bei Anwendung als Monopräparat) haben zu schweren Anomalien der Leber- und/oder Nierenfunktion geführt. Es ist nicht geklärt, ob durch angemessene Hydratation diesen Wirkungen auf die Nierenfunktion begegnet werden kann. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung ist erforderlich, wenn es zu einer mäßiggradigen bis schweren Veränderung der Nieren- oder Leberfunktion kommt (siehe Abschnitt 4.8).

Lebervenenverschlusskrankheit

Fälle von Lebervenenverschlusskrankheit (sinusoidalem Obstruktionssyndrom) wurden berichtet, von denen einige tödlich waren. Patienten sollten auf 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 TLS-Risiko, z. B. Patienten mit hoher Proliferationsrate, starker Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber zytotoxischen Wirkstoffen sollten engmaschig überwacht werden, und es müssen entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Neurologische Toxizität

Die periphere neurologische Toxizität ist zwar generell relativ häufig und leichter Art und zumeist auf Parästhesien und eine Verminderung der Reflexe der tiefen Sehnen beschränkt, sie ist aber bei Patienten über 65 Jahren und/oder mit Cisplatin vorbehandelten Patienten vermehrt zu beobachten. Neurologische Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen durchgeführt werden.

Sehstörungen

einschließlich Verlust des Sehvermögens wurden bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion nach der Anwendung von Carboplatin in höherer als der empfohlenen Dosierung beschrieben. Der Verlust des Sehvermögens dürfte innerhalb einiger Wochen nach Absetzen dieser hohen Dosen zur Gänze oder zum größten Teil reversibel sein.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle von reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) wurden bei Patienten berichtet, die Carboplatin in einer Kombinationschemotherapie verabreicht erhielten. RPLS ist eine seltene, nach Absetzen der Therapie reversible und sich rasch entwickelnde neurologische Erkrankung, die als Manifestationen Krampfanfälle, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Erblindung und andere visuelle oder neurologische Störungen umfassen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnostik von RPLS beruht auf einer Bestätigung anhand einer bildgebenden Untersuchung des Gehirns, vorzugsweise mittels MRT (Magnetresonanztomographie).

Ototoxizität

Störungen des Hörvermögens wurden unter Behandlung mit Carboplatin berichtet, wobei die Ototoxizität bei Kindern stärker ausgeprägt sein kann. Fälle von Hörverlust mit verzögertem Eintritt wurden bei pädiatrischen Patienten berichtet. Gehöruntersuchungen und eine langfristige audiometrische Nachbeobachtung werden daher vor allem bei Kindern empfohlen, aber auch bei Patienten mit Cisplatin-Vorbehandlung, hohen Carboplatindosen und Alter über 65 Jahren, da es Berichte über kumulative Ototoxizität im Zusammenhang mit Carboplatin gibt. Audiogramme werden daher vor Therapiebeginn, während der Behandlung sowie beim Auftreten von Hörsymptomen empfohlen.

Neurotoxizität und Ototoxizität treten gelegentlich auf und sind meist nur leicht. Bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind oder mit anderen platinhaltigen sowie weiteren gehörschädigenden Mitteln vorbehandelt wurden, sind diese Symptome wahrscheinlicher.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

Eine Anwendung von Lebendvakzinen oder lebend-attenuierten Vakzinen bei Patienten mit einer Immunbeeinträchtigung durch eine Chemotherapie einschließlich Carboplatin kann zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen. Eine Impfung mit einem Lebendvakzin sollte daher bei mit Carboplatin behandelten Patienten vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, das Ansprechen auf solche Vakzine kann allerdings reduziert sein (siehe auch Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Untersuchungen über das karzinogene Potential von Carboplatin vor. Für Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität wurden jedoch karzinogene Wirkungen mitgeteilt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Aluminiumhaltige Ausstattungen sollten beim Zubereiten und Verabreichen von Carboplatin nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

In Studien mit einer Kombinationstherapie von Carboplatin mit Cyclophosphamid war die Wahrscheinlichkeit einer schweren Thrombozytopenie bei älteren mit Carboplatin behandelten Patienten höher als bei jüngeren Patienten. Da die Nierenfunktion bei älteren Patienten häufig eingeschränkt ist, sollte bei der Bestimmung der Dosis die Nierenfunktion berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund des erhöhten thrombotischen Risikos im Falle von Tumorerkrankungen wird häufig eine Antikoagulantientherapie durchgeführt. Die hohen intra-individuellen Schwankungen des Gerinnungsstatus während der Erkrankung und die mögliche Wechselwirkung zwischen den oralen Antikoagulantien und dem Chemotherapeutikum erfordern eine regelmäßige Kontrolle der INR-Werte.

Gemeinsame Anwendung kontraindiziert

- Gelbfieber-Impfstoff: Risiko einer generalisierten und eventuell letalen Impfstoffkrankheit (siehe Abschnitt 4.3)

Gemeinsame Anwendung nicht empfohlen

- Lebend-attenuierte Impfstoffe (mit Ausnahme von Gelbfieber-Impfstoff): Risiko einer systemischen, möglicherweise letalen Krankheit. Dieses Risiko ist bei Patienten mit einer bestehenden Immunbeeinträchtigung durch ihre Grundkrankheit erhöht. Es wird nach Möglichkeit die Anwendung eines inaktivierten Impfstoffs (z. B. bei Poliomyelitis) empfohlen.
- Phenytoin, Fosphenytoin: Risiko einer Verschlechterung von Konvulsionen infolge einer Verminderung der gastrointestinalen Resorption durch das Zytostatikum oder Risiko einer Verstärkung der Toxizität oder eines Wirksamkeitsverlustes des Zytostatikums durch eine verstärkte hepatische Metabolisierung durch Phenytoin

Gemeinsame Anwendung mit Vorsicht

- Ciclosporin (und damit auch Tacrolimus und Sirolimus): Übermäßige Immunsuppression mit Risiko einer Lymphoproliferation

- Schleifendiuretika: Eine gemeinsame Anwendung von Carboplatin mit Schleifendiuretika sollte aufgrund der kumulativen Nephro- und Ototoxizität mit besonderer Vorsicht erfolgen.
- Eine Anwendung gemeinsam mit nephrotoxischen oder ototoxischen Arzneimitteln wie etwa Aminoglykosiden, Vancomycin, Capreomycin und Diuretika wird nicht empfohlen, da eine gemeinsame Anwendung aufgrund der durch Carboplatin bedingten Veränderungen der renalen Clearance dieser Substanzen zu einer vermehrten oder verstärkten Toxizität führen könnte, vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Bei einer Kombination von Carboplatin mit anderen das Knochenmark hemmenden Substanzen kann die Wirkung von Carboplatin und/ oder der zusätzlich verordneten Medikamente auf das Knochenmark verstärkt werden. Unter der gleichzeitigen Behandlung mit anderen nierenschädigenden Stoffen wird es wegen der herabgesetzten renalen Clearance von Carboplatin bei Patienten wahrscheinlich zu schwerer und länger anhaltender Myelotoxizität kommen.

Die gleichzeitige Gabe von Carboplatin und Warfarin hat mit Vorsicht zu erfolgen, da Fälle heraufgesetzter INR-Werte mitgeteilt worden sind.

Bei Anwendung von Carboplatin gemeinsam mit anderen emetogenen Arzneimitteln oder bei Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit vorhergehender emetogener Therapie wurde eine vermehrte Häufigkeit von Emesis beschrieben.

Die gleichzeitige Gabe von Carboplatin und Chelatbildnern sollte vermieden werden, weil dies theoretisch zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von Carboplatin führen könnte. Tierexperimentell und klinisch wurde allerdings die antineoplastische Wirkung von Carboplatin durch Diethyldithiocarbamat nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Carboplatin kann bei schwangeren Frauen zu Missbildungen des ungeborenen Lebens führen. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Carboplatin hat sich bei der Ratte als embryotoxisch wie auch teratogen während der Organogenese und in vivo und in vitro als mutagen erwiesen. Es wurden keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen durchgeführt. Wenn dieses Arzneimittel während einer Schwangerschaft angewendet wird oder eine Patientin während der Behandlung schwanger wird, muss die Patientin über die potentielle Gefährdung des Feten aufgeklärt werden.

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Carboplatin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Carboplatin und für mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung wirksame Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Schwangere sollten den Umgang mit Carboplatin vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Ist eine Behandlung während der Stillperiode erforderlich, muss abgestillt werden.

Fertilität

Carboplatin ist genotoxisch.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen zur Vermeidung einer Schwangerschaft während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Schwangeren und Patienten, bei denen während der Therapie eine Schwangerschaft eintritt, ist eine genetische Beratung zu empfehlen.

Bei Patienten, die eine antineoplastische Therapie erhalten, kann es zu einer Gonadenunterdrückung kommen, die zu Amenorrhoe oder Azospermie führt. Diese Effekte scheinen von der Dosis und der Dauer der Therapie abhängig zu sein und können irreversibel sein. Die Vorhersage des Ausmaßes der Hoden- oder Eierstockfunktionsbeeinträchtigung wird durch die häufige Verwendung von Kombinationen mehrerer Antineoplastika erschwert, was es schwierig macht, die Wirkung einzelner Wirkstoffe zu beurteilen.

Männern wird empfohlen, wirksame Verhütungsmaßnahmen zu ergreifen und während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Beginn der Therapie über die Erhaltung der Spermien beraten zu lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit aufgrund der Therapie mit Carboplatin besteht.

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

Es wurden keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Carboplatin kann jedoch Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen und Ototoxizität hervorrufen und folglich indirekt die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Maschinen beeinträchtigen. Die Patienten sollten daher auf den möglichen Einfluss dieser Nebenwirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die im Folgenden mitgeteilten Häufigkeiten unerwünschter Reaktionen beruhen auf kumulativen Daten von 1.893 Patienten mit Carboplatin-Monotherapie und Berichten nach Markteinführung.

Die Liste der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

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 ($< 1/10.000$).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Bezeichnung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Behandlungsbedingte Sekundärtumore (einschließlich Promyelozytenleukämie, die 6 Jahre nach der Carboplatin-Monotherapie und vorausgegangenen Strahlenbehandlung auftrat) wurden im Anschluss an eine Carboplatin-Monotherapie wie auch an eine Kombinationstherapie beobachtet (ein Kausalzusammenhang ist nicht gesichert).
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
	Nicht bekannt	Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Haemorrhagie*
	Selten	Fieber, Sepsis/septischer Schock
	Nicht bekannt	Knochenmarkinsuffizienz, Störungen der Blutbildung, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom

Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktoide Reaktionen (in seltenen Fällen mit Todesfolge, können innerhalb weniger Minuten nach Verabreichung der Injektion auftreten. Symptome sind Bronchospasmus, Urtikaria, Gesichtssödem und -rötung, Dyspnoe, Hypotonie, Schwindel, anaphylaktischer Schock, keuchendes Atmen und Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4))
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Senkungen der Serumelektrolyte (Magnesium (29%), Kalium (20%), Natrium (29%) und Kalzium (22%)) sind nach der Behandlung mit Carboplatin beobachtet worden, ohne jedoch schwerwiegend genug zu sein, um klinische Zeichen oder Symptome hervorzurufen. Im Speziellen wurde über Fälle von früher Hyponatriämie berichtet.
	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	periphere Neuropathien, Parästhesie, Verminderung der tiefen Sehnenreflexe, Sensibilitätsstörungen, Dysgeusie
	Gelegentlich	Zentralnervöse Symptome (häufig in Verbindung mit Antiemetika)
	Nicht bekannt	cerebrovaskuläre Ereignisse, Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)#, Schlaganfall*
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen (mit seltenen Fällen von Sehverlust)
	Nicht bekannt	Optikusneuritis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr häufig	Anhand audiometrischer Untersuchungen traten subklinische Hörstörungen mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4000–8000 Hz) bei 15 % der mit Carboplatin behandelten Patienten auf.
	Häufig	Klinische Ototoxizität
	Sehr selten	Störungen des Hörvermögens
Herzerkrankungen	Häufig	kardiovaskuläre Erkrankungen*
	Sehr selten	Es wurden Einzelfälle von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinsuffizienz, Embolie) ebenso wie zerebrovaskulären Ereignissen (Apoplexie) mitgeteilt (Kausalzusammenhang mit Carboplatin nicht gesichert). Einzelfälle einer Hypertonie wurden registriert.
	Nicht bekannt	Herzversagen*, ischämische koronare Herzkrankheiten (z. B. Myokardinfarkt, Herzstillstand, Angina pectoris, Myokardischämie), Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Atemwegserkrankung, Lungenfibrose mit Engegefühl in der Brust und Dyspnoe, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus; dies sollte erwogen werden, wenn eine pulmonale Überempfindlichkeit ausgeschlossen werden kann.
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
	Häufig	Diarrhö (8 %), Obstipation (6 %), Mukositis
	Nicht bekannt	Stomatitis, Pankreatitis#
Leber- und	Sehr häufig	Veränderungen der Leberfunktion

Gallenerkrankungen	Selten	Schwere Dysfunktionen der Leber (einschließlich akuter Lebernekrosen) sind nach höheren als den empfohlenen Carboplatin-Dosen aufgetreten.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hauterscheinungen
	Selten	Exfoliative Dermatitis
	Nicht bekannt	Urtikaria, Ausschlag, Erythema, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Erkrankungen des Bewegungsapparates
	Gelegentlich	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Nierenfunktionsstörung bei einem Kreatinin Clearance-Ausgangswerts von < 60 ml/min, Erhöhung des Blutharnstoff-/Stickstoff-Spiegels
	Häufig	Erkrankungen des Urogenitalsystems, Hyperurikämie, Erhöhung des Harnstoffspiegels im Blut, Erhöhung des Serum-Kreatinins
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
	Gelegentlich	Grippeartige Symptome, Schüttelfrost, Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Reaktionen an der Einstichstelle wie Brennen, Schmerzen, Rötung, Erythem, Schwellung, Urtikaria und Nekrose, Malaise, Extravasation an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Sehr häufig	Verminderung der Kreatinin-Clearance, Anstieg des Blutharnstoffes, Anstieg der alkalischen Phosphatasen, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, abnormale Leberfunktionstests, Verminderung der Gehalte an Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium im Blut
	Häufig	Anstieg des Bilirubins im Blut, Anstieg des Kreatinins und des Harnstoffspiegels im Blut

* Letal bei <1%, letale kardiovaskuläre Ereignisse bei <1% inklusive Herzversagen, Embolie und zerebrovaskulärer Ereignisse

Daten nach Markteinführung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die dosislimitierende Nebenwirkung von Carboplatin ist die Einschränkung der Knochenmarksfunktion, die sich in Form von Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie und/oder Anämie äußert. Eine Myelosuppression kann bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, extensiver Vorbehandlung, schlechtem Performance-Status und einem Alter über 65 Jahren schwerwiegender und längerfristiger sein. Zudem wird eine Unterdrückung der Knochenmarksfunktion durch die Kombination von Carboplatin mit weiteren, ebenfalls myelosuppressiven Pharmaka verstärkt. Wenn Carboplatin als Monopräparat und bei der empfohlenen Dosierung und Anwendungshäufigkeit eingesetzt wird, ist die Unterdrückung der Knochenmarksfunktion in der Regel reversibel und nicht kumulativ.

Unter der Carboplatin-Monotherapie bei maximal tolerierten Dosierungen kommt es bei annähernd 30% der Patienten zu einer Thrombozytopenie mit einem Abfall der Thrombozytenzahlen auf einen Nadir von weniger als 50.000/mm³. Der Tiefstwert stellt sich in der Regel zwischen den Tagen 14 und 21 ein, eine Normalisierung erfolgt innerhalb von 35 Tagen ab Behandlungsbeginn. Bei ungefähr 20% der Patienten kam es zu einer Leukopenie mit einer Leukozytenkonzentration >2.000/mm³, deren Normalisierung ab dem Tag des Tiefstwerts (Tag 14–28) allerdings langsamer erfolgen kann und sich in der Regel innerhalb von 42 Tagen ab Einleiten der Therapie einstellt.

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 Thrombozytenanzahl über 100.000/mm³ und die Leukozytenanzahl über 2.000/mm³ angestiegen ist.

Ungefähr 18 % der Patienten bildet eine Neutropenie aus mit Granulozytenzahlen <1.000/mm³. Bei 15 % der Patienten mit normalen Ausgangswerten wurden Hämoglobinwerte unter 8 g/dl beobachtet. Eine Anämie tritt häufig auf und kann kumulativ verlaufen. Die Inzidenz der Anämie erhöht sich mit vermehrter Exposition mit Carboplatin.

Die Myelotoxizität ist bei vorbehandelten Patienten, vor allem bei solchen mit einer Vorbehandlung mit Cisplatin, und bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion stärker ausgeprägt. Bei Patienten mit schlechtem Leistungsstatus kam es ebenfalls zu verstärkter Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Wirkungen sind zwar normalerweise reversibel, führten aber bei 4 % und 5 % der mit Carboplatin behandelten Patienten zu infektiösen bzw. Blutungskomplikationen. Die Komplikationen führten bei weniger als 1 % der Patienten zum Tod.

Generell geringfügigere hämorrhagische Komplikationen wurden ebenfalls beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Nach der Carboplatin-Therapie liegt die Inzidenz peripherer Neuropathien bei 4 %. Bei der Mehrzahl der Patienten beschränkt sich die Neurotoxizität auf Parästhesien und eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe. Bei Patienten über 65 Jahren oder mit Cisplatin vorbehandelten Patienten sind die Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen erhöht. Vor Einleitung der Carboplatin-Therapie bestehende Parästhesien, vor allem, wenn sie durch eine vorangegangene Cisplatin-Behandlung verursacht sind, können während der Carboplatin-Therapie persistieren oder sich verschlimmern (siehe Vorsichtsmaßnahmen).

Gelegentlich wurden zentralnervöse Symptome mitgeteilt, die allerdings häufig auf eine gleichzeitige Antiemetika-Therapie zurückzuführen sein dürften.

Klinisch signifikante Sensibilitätsstörungen (z.B. Sehstörungen, Geschmacksveränderungen) traten bei 1 % der Patienten auf.

Die Häufigkeit von neurologischen Nebenwirkungen war bei Patienten, die Carboplatin als Kombinationstherapie erhielten, erhöht. Dies kann auf die kumulative Exposition zurückgeführt werden.

Augenerkrankungen

Unter Therapie mit platinhaltigen Arzneimitteln wurden häufig Sehstörungen, bis hin zu einem zeitweiligen Sehverlust in seltenen Fällen, beobachtet. Solche Störungen treten in der Regel nur unter einer Hochdosistherapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf. Aus der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung wurden Fälle einer Optikusneuritis mitgeteilt.

Ototoxizität

Lediglich bei 1 % der Patienten kam es zu klinischen Symptomen, die sich überwiegend als Tinnitus manifestierten. Bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten, die unter dieser Therapie einen Hörverlust ausbildeten, kann die Beeinträchtigung des Hörvermögens persistieren oder sich verschlechtern.

Klinisch signifikanter Hörverlust wurde bei Kindern beobachtet, denen höhere als die empfohlenen Carboplatin-Dosen in Kombination mit anderen gehörschädigenden Arzneimitteln verabreicht wurden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Übelkeit ohne Erbrechen tritt bei circa 15 % der Patienten unter Carboplatin auf. 65 % der Patienten teilten Erbrechen mit, bei einem Drittel von ihnen kam es zu schwerer Emesis. Übelkeit und Erbrechen treten generell 6 bis 12 Stunden nach Applikation von Carboplatin auf, klingen im Allgemeinen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung ab und

sprechen in der Regel auf Antiemetika an (oder können durch sie verhindert werden). Bei einem Viertel der Patienten kommt es weder zu Übelkeit oder Erbrechen. Lediglich bei 1 % der Patienten kam es zu medikamentös nicht kontrollierbarem Erbrechen. Bei vorbehandelten Patienten, insbesondere nach vorheriger Gabe von Cisplatin, scheint Erbrechen häufiger aufzutreten.

Erbrechen ist bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen emetogenen Arzneimitteln wahrscheinlicher.

Schmerzhafte gastrointestinale Beschwerden teilten 17 % der Patienten mit.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen auf Carboplatin wurden bei weniger als 2 % der Patienten berichtet, z. B. Hautausschlag, Urtikaria, erythematöser Ausschlag ohne offensichtliche Ursache oder Pruritus. Diese Reaktionen sind angemessen supportiv zu behandeln.

Allergische Reaktionen, die entsprechende Behandlungsmaßnahmen (Antihistaminika, Glukokorticoide, Adrenalin) erfordern, wurden gelegentlich beschrieben. Dazu zählen Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen (manchmal tödlich), anaphylaktischer Schock, Angioödem, Gesichtsödem und Gesichtsrötung, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, Schwindel, pfeifendes Atmen, Tachykardie und Pyrexie. Hypersensitivitätsreaktionen können bereits innerhalb weniger Minuten nach i. v. Gabe auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Für rund ein Drittel der mit Carboplatin behandelten Patienten mit normalen Ausgangswerten sind leichte bis mäßige Veränderungen der Leberfunktion mitgeteilt worden. Die alkalischen Phosphatasen (bei 24 % der Patienten) sind häufiger erhöht als SGOT (bei 15 % der Patienten), SGPT oder Gesamtbilirubin (bei 5 % der Patienten). Die Mehrheit dieser Normabweichungen bildet sich während des Therapiekurses spontan zurück. Diese Veränderungen waren bei einer Hälfte der Patienten meist nur leicht und reversibel.

Bei einer begrenzten Anzahl Patienten, die sehr hohe Dosen Carboplatin und eine autologe Knochenmarkstransplantation erhielten, traten schwerwiegende Erhöhungen in Leberfunktionstests auf.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Die Kreatinin-Clearance stellt einen empfindlichen Parameter für die Nierenfunktion bei mit Carboplatin behandelten Patienten dar. Bei 27 % der Patienten mit Ausgangswerten von ≥ 60 ml/Min. wird eine Abnahme der Kreatinin-Clearance beobachtet. Die nierenschädigende Wirkung kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Beginn der Carboplatin-Behandlung häufiger und schwerwiegender sein.

Nicht geklärt ist, ob diese Wirkung durch angemessene Hydratation kompensiert werden kann. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung ist erforderlich, wenn sich eine mäßiggradige (Kreatinin-Clearance 41–59 ml/min) oder schwere Veränderung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 16–40 ml/min) einstellt. Carboplatin ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von oder unter 15 ml/min kontraindiziert.

In normalen Dosen traten gelegentlich Nierenfunktionsstörungen auf. Die nierenschädigende Wirkung ist generell nicht dosisbegrenzend und erfordert keine Präventivmaßnahmen wie die Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina oder eine forcierte Diurese. Eine Erhöhung des Harnstoffspiegels im Blut (bei 5 % der Patienten) und der Blutharnstoff-/Stickstoff-Spiegel (bei 14 % der Patienten) oder des Serum-Kreatinins (bei 6 % der Patienten) kann sich dennoch einstellen. Diese Symptome sind jedoch meist nur leicht und bei der Hälfte der Patienten reversibel.

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung muss die Carboplatindosis reduziert oder das Präparat abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.3).

Eine Hyperurikämie wird bei mit Carboplatin behandelten Patienten häufig beobachtet. Durch Allopurinolgaben können die erhöhten Serum-Harnsäurewerte wirksam gesenkt werden.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

In Studien der Phase I wurde Carboplatin bei Dosierungen von bis zu 1 600 mg/m² pro Kurs intravenös verabreicht. Bei dieser Dosierung wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet. Für Granulozyten, Thrombozyten und Hämoglobin wurden die Tiefstwerte zwischen den Tagen 9–25 (im Mittel zwischen den Tagen 12–17) festgestellt. Nach 8–14 (im Mittel 11) Tagen hatten die Granulozyten und nach 3–8 (im Mittel 7) Tagen die Thrombozyten wieder Werte von $\geq 500/\mu\text{l}$ bzw. $\geq 25\,000/\mu\text{l}$ erreicht.

Außerdem traten die folgenden nichthämatologischen Nebenwirkungen auf: Nierenfunktionsstörungen mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate um 50 %, Neuropathien, Ototoxizität, Sehverlust, Hyperbilirubinämie, Mukositis, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen mit Kopfschmerzen, Erythem und schwere Infektion. Hörstörungen waren in den meisten Fällen vorübergehend und reversibel.

Behandlung einer Überdosierung

Für eine Überdosierung mit Carboplatin steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die angenommenen Komplikationen einer Überdosierung würden sich auf die Unterdrückung der Knochenmarksfunktion sowie auf eine Beeinträchtigung der Leber-, Nieren- und Hörfunktion beziehen. Die Anwendung von höheren als den empfohlenen Dosen wurde mit einem Verlust der Sehfunktion assoziiert (siehe Abschnitt 4.4). Eine Knochenmark-Transplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) können wirksame Maßnahmen bei der Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen sein.

Eine Hämodialyse zur Entfernung von substanzspezifischem Material ist nur 3 Stunden nach der Carboplatin-gabe wirksam, da das aus der Substanz freigesetzte Platin in großem Maße an Plasmaproteine gebunden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen
ATC-Code: L01XA02

Carboplatin ist ein antineoplastischer Wirkstoff, der seine Aktivität bei einer Reihe muriner und humaner Zell-Linien erwiesen hat.

Carboplatin hat vergleichbare Aktivität wie Cisplatin gegen ein breites Spektrum von Malignitäten – ungeachtet des Ortes ihrer Ansiedelung – gezeigt.

Verfahren der alkalischen Elution und Studien zur DNA-Bindung haben die qualitativ ähnlichen Wirkungsmodalitäten von Carboplatin und Cisplatin erbracht. Wie Cisplatin induziert Carboplatin Veränderungen der superhelikalen Konformation der DNA, was mit einem „Effekt der DNA-Verkürzung“ übereinstimmt.

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 4.2. und 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linearität

Nach der Gabe von Carboplatin besteht beim Menschen eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentrationen des gesamten und des freien, ultrafiltrierbaren Platins. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve zeigt auch für Gesamtplatin eine lineare Beziehung zur Dosis, wenn die Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min beträgt.

Resorption

Wiederholte Gaben an vier aufeinanderfolgenden Tagen riefen keine Platin-Akkumulation im Plasma hervor.

Elimination

Nach der Carboplatin-Applikation betragen die mitgeteilten Werte für die terminale Eliminationshalbwertszeit von freiem, ultrafiltrierbarem Platin und Carboplatin beim Menschen circa 6 Stunden bzw. 1,5 Stunden. Während der initialen Phase liegt der überwiegende Anteil des freien, ultrafiltrierbaren Platins als Carboplatin vor. Die terminale Halbwertszeit für Gesamtplatin im Plasma beläuft sich auf 24 Stunden. Innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung werden circa 87 % des Platins im Plasma an Proteine gebunden. Carboplatin wird primär mit dem Urin ausgeschieden, wobei annähernd 70 % des verabreichten Platins innerhalb von 24 Stunden wiedergefunden werden. Der überwiegende Teil des Wirkstoffs wird innerhalb der ersten 6 Stunden ausgeschieden. Die Gesamtkörper- und die renale Clearance von freiem, ultrafiltrierbarem Platin korreliert mit der glomerulären Filtrationsrate, nicht aber mit der tubulären Sekretion.

Nach Berichten kommt es bei Kindern zu einer Variation der Carboplatin-Clearance um das 3- bis 4-Fache. Veröffentlichte Daten legen für Erwachsene nahe, dass die Nierenfunktion zu den Schwankungen bei der Carboplatin-Clearance beitragen könnte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Toxizitätsstudien zeigten im Vergleich zu Cisplatin geringe nephrotoxische und geringere emetische Eigenschaften, hingegen eine deutlichere Myelosuppression.

Carboplatin ist in vitro und in vivo genotoxisch, zeigt toxische Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane und ist bei Ratten embryotoxisch und teratogen. Eine mutagene Wirkung (Punktmutationen, Chromosomenaberration) wurde ebenfalls nachgewiesen.

Auch wenn keine Untersuchungen zum karzinogenen Potential von Carboplatin durchgeführt wurden, wurde die Karzinogenität von Substanzen mit ähnlichem Wirkmechanismus und mit ähnlicher Mutagenität mitgeteilt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Bei Kontakt mit Aluminium wird Carboplatin abgebaut. Da Aluminium das Platin aus dem Carboplatinmolekül unter Bildung einer schwarzen Ausfällung verdrängt, was mit einem Aktivitätsverlust verbunden ist, dürfen für die Zubereitung und Verabreichung keine Nadeln, Spritzen, Katheter oder Infusionsbestecke aus Aluminium verwendet werden

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Originalverpackung: 18 Monate

Zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.

Nach dem Verdünnen

Gebrauchsfertig: Die chemische und physikalische Stabilität für mit 5 %iger Glucoselösung verdünnte, gebrauchsfertige Carboplatin-Infusionslösungen mit einer Konzentration von 0,4 mg/ml und 4 mg/ml ist für 28 Tage bei einer Lagerung zwischen 2 – 8 °C und zwischen 20 – 25 °C unter Lichtschutz nachgewiesen. Bei einer Lagerung bei Raumtemperatur und ohne Lichtschutz soll die Infusionslösung sofort nach der Verdünnung verwendet werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Falls eine sofortige Verwendung nicht vorgesehen ist, liegen die Aufbewahrungszeit und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

Normalerweise dürfen 24 Stunden bei 2 – 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für die Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- 1 Durchstechflasche zu 5 ml (50 mg)
- 5 Durchstechflaschen zu 5 ml (50 mg)
- 1 Durchstechflasche zu 15 ml (150 mg)
- 1 Durchstechflasche zu 45 ml (450 mg)
- 1 Durchstechflasche zu 60 ml (600 mg)
- 1 Durchstechflasche zu 100 ml (1000 mg)

Durchstechflasche mit/ohne schützender Kunststoff-Hülle (Onco-Safe oder Sleeving). „Onco-Safe“ oder Sleeving kommen nicht in Kontakt mit dem Produkt und bieten einen zusätzlichen Transportschutz, wodurch die Sicherheit des medizinischen und pharmazeutischen Personals erhöht wird.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel dient ausschließlich der Zubereitung einer Einzeldosis.

Kontakt mit Haut und / oder Augen

Wenn Carboplatin mit der Haut oder den Augen in Kontakt kommt, muss der betroffene Bereich mit reichlich Wasser oder Kochsalzlösung gewaschen werden. Vorübergehende Hautreizungen können mit einer milden Creme behandelt werden. Beim Kontakt mit den Augen muss ärztlicher Rat hinzugezogen werden.

Entsorgung

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

Verdünnen

Das Arzneimittel muss vor der Infusion mit 5%iger Glucoselösung verdünnt werden.

Richtlinien für die sichere Handhabung zytostatischer Substanzen:

1. Carboplatin darf für die Anwendung nur von qualifiziertem Personal zubereitet werden, das in der sicheren Handhabung von Chemotherapeutika geschult wurde.
2. Dies sollte in einem eigens hierfür ausgewiesenen Bereich erfolgen.
3. Es müssen geeignete Schutzhandschuhe, Schutzmaske und Schutzkleidung getragen werden.
4. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, damit das Arzneimittel nicht versehentlich mit den Augen in Berührung kommt. Im Fall eines Kontaktes mit den Augen, sind diese mit Wasser und/oder Kochsalzlösung auszuwaschen.
5. Das zytotoxische Arzneimittel sollte nicht von schwangeren Personalmitgliedern gehandhabt werden.
6. Angemessene Sorgfalt und Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Entsorgung der Artikel (Spritzen, Nadeln usw.) zu treffen, die zur Zubereitung von Zytostatika verwendet wurden. Restmengen und feste Abfälle sollten in doppelt versiegelte Polyethylenbeutel gegeben und bei einer Temperatur von 1000 °C verbrannt werden. Flüssige Abfälle können mit reichlichen Mengen Wasser weggespült werden.
7. Die Arbeitsfläche ist mit saugfähigem Papier zum Einmalgebrauch abzudecken, dessen Rückseite mit Plastik beschichtet ist.
8. Auf allen Spritzen und Infusionsgeräten sind Luer-Lock-Ansatzstücke zu verwenden. Zur Minimierung des Drucks und der möglichen Aerosolbildung wird die Verwendung großkalibriger Nadeln empfohlen. Aerosolbildung lässt sich auch durch Verwendung einer Nadel mit Entlüftung reduzieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach, Österreich

Vertrieb: Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22395

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.02.1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17.10.2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.