

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carboplatin-GRY[®] 10 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Durchstechflaschen mit 50 mg, 150 mg, 450 mg und 600 mg Carboplatin(cis-Diammin[1,1-cyclobutandicarboxylatolplatin) als Lösung in einer Konzentration von 10 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Carboplatin-GRY[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose bis schwach gelbe Lösung, frei von Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carboplatin ist in der Behandlung folgender Karzinome angezeigt:

1. fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als
 - First-line-Therapie
 - Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben
2. kleinzelliges Bronchialkarzinom, in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Carboplatin-Dosierung bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt 400 mg Carboplatin/m² als intravenöse Einzeldosis, die als Kurzzeitinfusion (15 bis 60 min) verabreicht wird. Die Therapiekurse sollten nicht früher als in 4wöchigen Abständen wiederholt werden und/oder bis die Zahl der Neutrophilen mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

Die Carboplatin-Dosis in der Mono- oder Kombinationstherapie (z. B. mit Cyclophosphamid) kann bei Patienten, die bei der vorangegangenen Dosierung keine hämatologische Toxizität (z.B. Plättchen- und neutrophile Granulozyten-Zahlen verbleiben über 100.000 bzw. 2.000/mm³) entwickeln, um 25% erhöht werden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren wie vorangegangener knochenmarksuppressiver Behandlung und niedrigem Aktivitätsstatus (ECOG-Zubrod 2-4 oder Karnofsky unter 80) wird eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20-25% empfohlen.

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

Dosierungsempfehlung nach AUC

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

Formel nach Calvert:

Gesamtdosis (mg) = (angestrebter AUC-Wert*) x (GFR + 25)

Carboplatin-GRY[®] 10 mg/ml



Hinweis:

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

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

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

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/ Cyclophosphamid/ Cisplatin
- Kombinationstherapie mit 5 oder mehr zytostatischen Wirkstoffen
- Strahlentherapie ≥ 5.000 rad, fokussiert auf ein Feld von 20 x 20 cm oder auf mehr als ein Feld.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit einer Kreatininclearance von < 60 ml/min sind einem erhöhten Risiko einer schweren Knochenmarksuppression ausgesetzt.

Mit den folgenden Dosisempfehlungen ließ sich die Häufigkeit von schwerer Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie bei etwa 25 % halten:

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

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

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

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

Kombinationstherapie

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

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Unterstützung einer Dosierungsempfehlung bei Kindern und Jugendlichen vor.

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.

Art der Anwendung

Carboplatin sollte ausschließlich intravenös verabreicht werden. Die Infusionslösung wird als i.v. Kurzzeitinfusion über 15-60 Minuten verabreicht.

Verdünnungen

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf mit steriler 5%iger Glucoselösung oder steriler 0,9%iger Kochsalzlösung bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml (500 µg/ml) verdünnt werden.

Herstellung und Verabreichung

Kanülen, Spritzen, Katheter oder i.v.-Infusionssets, die Teile aus Aluminium enthalten, die mit Carboplatin in Kontakt kommen könnten, dürfen für die Zubereitung oder die Verabreichung des Arzneimittels nicht verwendet werden. Aluminium kann mit Carboplatin reagieren und zu Ausfällungen und/ oder zum Wirkverlust führen.

Bei Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels sind die üblichen Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten. Die Zubereitung muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung durch hierfür ausgebildetes Personal erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere platinhaltigen Verbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- vorbestehende schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) es sei denn, der mögliche Behandlungsnutzen übersteigt nach Meinung des Arztes und des Patienten die möglichen Risiken
- schwere Myelosuppression
- blutende Tumore
- gleichzeitige Anwendung mit einem Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5)
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Anwendung chemotherapeutischer Krebsmittel erfahren sind. Blutbild sowie Nieren- und Leberfunktionswerte müssen regelmäßig bestimmt werden, und das Arzneimittel sollte bei pathologischer Knochenmarksuppression oder bei pathologischen Nieren- oder Leberfunktionswerten abgesetzt werden.

Hämatologische Toxizität

Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind dosisabhängig und dosislimitierend. Periphere Blutbildkontrollen sollten während der Behandlung mit Carboplatin häufig und bei Toxizität bis zu deren Rückbildung erfolgen. Bei monotherapeutischer Anwendung von Carboplatin wird der Nadir im Median an Tag 21 und bei Anwendung von Carboplatin in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika an Tag 15 erreicht. Generell sollten monotherapeutische intermittierende Behandlungen mit Carboplatin erst dann wiederholt werden, wenn die Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen auf den jeweiligen Normalwert zurückgekehrt sind. Die Therapie sollte erst 4 Wochen nach der vorangegangenen Behandlung mit Carboplatin und/oder erst dann wiederholt werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

Anämie tritt häufig auf, ist kumulativ und erfordert sehr selten eine Transfusion.

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

Der Schweregrad der Myelosuppression ist bei vorbehandelten Patienten (insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin) und/oder bei eingeschränkter Nierenfunktion höher. Die initialen Dosierungen von Carboplatin sollen bei diesen Patientengruppen entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2), und die Wirkungen sollten durch häufige Blutbildkontrollen zwischen den Zyklen engmaschig überwacht werden. Eine Kombinationsbehandlung mit Carboplatin und anderen myelosuppressiv wirkenden Behandlungsformen muss hinsichtlich Dosierung und zeitlicher Abfolge sehr sorgfältig geplant werden, um additive Effekte zu minimieren.

Die myelosuppressive Wirkung kann additiv zu denen der begleitenden Chemotherapie sein. Für Patienten mit schwerer und anhaltender Myelosuppression besteht ein hohes Risiko für infektiöse Komplikationen einschließlich tödlichen Ausgangs (siehe Abschnitt 4.8). Falls eines dieser Ereignisse auftritt, sollte die Anwendung von Carboplatin unterbrochen und eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Therapie erwogen werden.

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

Übelkeit und Erbrechen

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

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Die Therapie mit Carboplatin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie abgebrochen werden. Anzeichen dafür sind rasch fallende Hämoglobinwerte mit gleichzeitiger Thrombozytopenie und Erhöhung von Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff im Blut oder LDH. Ein Nierenversagen ist nach Beendigung der Therapie möglicherweise nicht reversibel und eine Dialyse kann erforderlich sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei anderen platinhaltigen Wirkstoffen kann es zu am häufigsten während der Infusion auftretenden allergischen Reaktionen kommen, die unter Umständen einen Abbruch der Infusion und eine entsprechende symptomatische Behandlung erforderlich machen können. In manchen Fällen tödlich verlaufende Kreuzreaktionen wurden bei allen platinhaltigen Verbindungen berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

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

Nephrotoxizität

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

Neurotoxizität

Obwohl eine periphere Neurotoxizität generell häufig auftritt und leicht ausgeprägt ist und auf Parästhesien und verminderte tiefe Sehnenreflexe beschränkt ist tritt sie bei Patienten über 65 Jahren und/oder bei Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt sind, häufiger auf. Kontrollen und neurologische Untersuchungen sind in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

Über Sehstörungen, darunter Sehverlust wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach Anwendung von Carboplatin in Dosen, die über den empfohlenen lagen, berichtet. Innerhalb von Wochen nach Absetzen dieser hohen Dosen wird die Sehkraft offenbar vollständig oder in erheblichem Umfang wiederhergestellt.

Anwendung bei geriatrischen Patienten

In Studien zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid kam es bei älteren Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, mit höherer Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von schwerer Thrombozytopenie als bei jüngeren Patienten. Da die Nierenfunktion bei älteren Patienten häufig vermindert ist, sollte die Nierenfunktion bei der Festlegung der Dosierung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Reversible posteriore Leukenzephalopathie (RPLS)

Bei Patienten die in einer Kombinations-Chemotherapie mit Carboplatin behandelt wurden ist über Fälle einer reversiblen posterioren Leukenzephalopathie (RPLS) berichtet worden. RPLS ist eine seltene, nach Absetzen der Therapie reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Erkrankung, die zu Krampfanfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit, und anderen visuellen und neurologischen Störungen führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose von RPLS basiert auf der Bestätigung durch bildgebende Verfahren des Gehirns, vorzugsweise MRI (Magnetic Resonance Imaging).

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.

Sonstige

Unter der Behandlung mit Carboplatin wurde über Höreinbußen berichtet. Ototoxizität kann bei Kindern ausgeprägter sein. Über Fälle von Hörverlust mit verzögertem Auftreten wurde bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Audiometrische Langzeitkontrollen werden in dieser Population empfohlen.

Die Applikation von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunabwehr durch Chemotherapeutika geschwächt ist, darunter Carboplatin, kann zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen. Die Impfung mit einer Lebendvaccine sollte bei Patienten, die Carboplatin erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können appliziert werden, allerdings kann das Ansprechen auf solche Vakzinen vermindert sein.

Männer und Frauen sollten effektive Methoden zur Verhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen des bei Tumorerkrankungen erhöhten Thromboserisikos werden Antikoagulantien häufig eingesetzt. Die bei Erkrankungen hohe intraindividuelle Variabilität des Gerinnungsstatus und das mögliche Auftreten von Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulantien und Chemotherapeutika erfordern häufigere INR-Kontrollen, sofern entschieden wird, den Patienten mit oralen Antikoagulantien zu behandeln.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Gelbfiebertvakzine: Risiko einer tödlich verlaufenden generalisierten Impfkrankheit (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

- Attenuierte Lebendimpfstoffe (außer Gelbfieber): Risiko einer systemischen, möglicherweise tödlich verlaufenden Erkrankung. Dieses Risiko ist erhöht bei Personen, die aufgrund ihrer Grunderkrankung bereits immunsupprimiert sind. Sofern vorhanden ist ein inaktivierter Impfstoff (Poliomyelitis) anzuwenden.
- Phenytoin, Fosphenytoin: Risiko einer Exazerbation von Krampfanfällen infolge einer verminderten gastrointestinalen Resorption von Phenytoin durch den zytotoxischen Wirkstoff oder Risiko einer Toxizitätsverstärkung oder eines Wirksamkeitsverlusts des zytotoxischen Wirkstoffs durch erhöhte hepatische Metabolisierung durch Phenytoin.
- Komplexbildner: Die gleichzeitige Gabe von Carboplatin und Komplexbildnern sollte vermieden werden, da dies theoretisch zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von Carboplatin führen könnte. Im Tierexperiment und klinisch wurde allerdings die antineoplastische Wirkung von Carboplatin durch Diethyldithiocarbamat nicht beeinflusst.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten

- Ciclosporin (und durch Extrapolation auch Tacrolimus und Sirolimus): Übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation.
- Nephrotoxische und/oder ototoxische Arzneimittel: Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin mit nephrotoxischen und/oder ototoxischen Arzneimitteln (z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) ist wegen der kumulativen Nephro- und Ototoxizität Vorsicht geboten, insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten.
- Myelosuppressive Substanzen: Bei der Kombination von Carboplatin mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wirkung von Carboplatin und/oder der zusätzlich verordneten Arzneimittel auf das Knochenmark verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Bei Patienten mit einer antineoplastischen Therapie kann es infolge einer Gonadensuppression zu Amenorrhö oder Azoospermie kommen. Diese Wirkungen sind offensichtlich von der Höhe der Dosis und der Dauer der Therapie abhängig und können irreversibel sein. Eine Prognose des Grades der Beeinträchtigung der testikulären und ovariellen Funktion wird durch die häufige Anwendung von Kombinationen mit verschiedenen antineoplastischen Therapien erschwert, wodurch sich auch die Bewertung der Wirkung der einzelnen Wirkstoffe schwierig gestaltet.

Männlichen Patienten unter Carboplatin wird angeraten, während und bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen, da angesichts der Carboplatin Therapie eine irreversible Unfruchtbarkeit auftreten kann.

Schwangerschaft

Bei einer Behandlung während der Schwangerschaft kann Carboplatin fötale Schäden verursachen. Carboplatin hat sich bei der Ratte während der Organogenese als embryotoxisch und teratogen erwiesen. Es wurden keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen durchgeführt. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin über die potentiellen Risiken für den Fötus aufzuklären. Frauen im gebärfähigen Alter ist anzuraten, eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Alle Patienten im geschlechtsreifen Alter und deren Partner sollten auf die Anwendung wirksamer kontrazeptiver Maßnahmen während und für mindestens 6 Monate nach der Chemotherapie hingewiesen werden.

Für Schwangere oder für Patientinnen, bei denen während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, sollte auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hingewiesen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die Muttermilch übergeht. Wegen möglicher toxischer Nebenwirkungen auf den Säugling wird empfohlen, während einer Carboplatin-Therapie der Mutter, nicht zu stillen.

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 Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen und Ototoxizität hervorrufen. 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 Häufigkeit der Nebenwirkungen beruht auf den kumulativen Daten für 1.893 Patienten mit einer Monotherapie mit Carboplatin und auf den Erfahrungen nach der Marktzulassung.

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-Terminus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
	Nicht bekannt	Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Behandlungsbedingtes Zweitmalignom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Blutung*
	Nicht bekannt	Knochenmarkversagen, febrile Neutropenie, hämolytischurämisches Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Hyponatriämie, Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie, Parästhesie, verminderte tiefe Sehnenreflexe, sensorische Störung, Dysgeusie
	Nicht bekannt	Zerebrovaskuläres Ereignis*, Reversible posteriore Leukenzephalopathie (RPLS) [#]
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörung, seltene Fälle von Sehverlust
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität
Herzkrankungen	Häufig	Herzkreislauferkrankungen*
	Nicht bekannt	Herzversagen*, Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Erkrankung der Atemwege, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Durchfall, Obstipation, Schleimhauterkrankung
	Nicht bekannt	Stomatitis, Pankreatitis [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hauterkrankung
	Nicht bekannt	Urtikaria, Hautausschlag, Erythem, Pruritus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskuloskeletalerkrankung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Erkrankung des Urogenitaltrakts
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
	Nicht bekannt	Nekrose an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Extravasation an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	Renale Kreatinin-Clearance vermindert, Harnstoff im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Aspartataminotransferase erhöht. Leberfunktionswert pathologisch, Natrium im Blut erniedrigt, Kalium im Blut erniedrigt, Calcium im Blut erniedrigt, Magnesium im Blut erniedrigt
	Häufig	Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht

* Tödlich in < 1 %, tödlich verlaufene kardiovaskuläre Ereignisse in < 1 % umfassten Herzinsuffizienz, Embolie und Schlaganfall zusammen.

basierend auf Post-Marketing Daten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Myelosuppression ist die dosislimitierende Toxizität von Carboplatin. Bei Patienten mit normalen Ausgangswerten kommt es bei 25 % der Patienten zu Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen unter 50.000/mm³, bei 18 % der Patienten zu Neutropenie mit Granulozytenzahlen unter 1.000/mm³ und bei 14 % der Patienten zu Leukopenie mit Leukozytenzahlen unter 2.000/mm³. Der Nadir wird in der Regel an Tag 21 erreicht. Myelosuppression kann bei Kombination von Carboplatin mit weiteren myelosuppressiv wirkenden Substanzen oder Behandlungsformen verstärkt auftreten. Die Knochenmarktoxizität verläuft bei vorbehandelten Patienten schwerer, insbesondere bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patienten mit schlechtem Performance-Status kam es ebenfalls verstärkt zu Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Effekte sind zwar in der Regel reversibel, führten jedoch bei 4 % bzw. 5 % der mit Carboplatin behandelten Patienten zu infektiösen bzw. hämorrhagischen Komplikationen. Diese Komplikationen führten bei weniger als 1 %, der Patienten zum Tode.

Anämie mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl wurde bei 15 % der Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet. Die Anämie-Inzidenz steigt mit zunehmender Exposition gegenüber Carboplatin an.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erbrechen tritt bei 65 % der Patienten auf, von denen ein Drittel unter schwerem Erbrechen leidet. Übelkeit tritt bei weiteren 15 % auf. Vorbehandelte Patienten (insbesondere mit Cisplatin vorbehandelte Patienten) scheinen für Erbrechen anfälliger zu sein. Diese Wirkungen klingen für gewöhnlich innerhalb von 24 Stunden nach Behandlung wieder ab und können im Allgemeinen mit Antiemetika wirksam behandelt oder verhindert werden. Erbrechen tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit auf, wenn Carboplatin in Kombination mit anderen emetogenen Substanzen angewendet wird. Die übrigen gastrointestinalen Beschwerden entsprachen Schmerzen bei 8 % der Patienten, Durchfall und Obstipation bei 6 % der Patienten.

Erkrankungen des Nervensystems

Periphere Neuropathien (vorwiegend Parästhesien und verminderte tiefe Sehnenreflexe) traten bei 4 % der mit Carboplatin behandelten Patienten auf. Bei Patienten über 65 Jahren und mit Cisplatin vorbehandelten Patienten sowie bei Patienten, die längerfristig mit Carboplatin behandelt werden, scheint ein erhöhtes Risiko zu bestehen.

Klinisch relevante sensorische Störungen (d.h. Sehstörungen und Geschmacksveränderungen) traten bei 1 % der Patienten auf.

Die Gesamthäufigkeit neurologischer Nebenwirkungen scheint bei Patienten, die Carboplatin in Kombination erhalten, erhöht zu sein. Dies kann auch mit einer längeren kumulativen Exposition zusammenhängen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Höreinbußen außerhalb des Sprachbereichs mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4.000-8.000 Hz) wurden mittels serieller audiometrischer Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 15 % gefunden. Über sehr seltene Fälle von Hypoakusis wurde berichtet.

Bei Patienten, deren Hörorgan durch Cisplatin vorgeschädigt ist, verschlechtert sich die Hörfunktion in manchen Fällen unter der Behandlung mit Carboplatin weiter.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei Gabe in üblichen Dosen wurde nur gelegentlich über die Entwicklung von Abweichungen der Nierenfunktion berichtet, obwohl Carboplatin ohne Bewässerungsprogramme und/oder forcierte Diurese angewendet wurde. Erhöhte Werte des Serumkreatinins treten bei 6 % der Patienten, erhöhte Blutwerte des Harnstoff-Stickstoff-Spiegels bei 14 % und der Harnsäurekonzentration bei 5 % der Patienten auf. Diese Anstiege sind in der Regel

geringfügig und bei etwa der Hälfte der Patienten reversibel. Die Kreatinin-Clearance hat sich bei Patienten, die Carboplatin erhalten, als der Nierenfunktionsparameter mit der höchsten Sensitivität erwiesen. Bei 27 % der Patienten mit einem Ausgangswert von 60 ml/min oder mehr kommt es unter der Behandlung mit Carboplatin zu einer Abnahme der Kreatinin-Clearance.

Elektrolyte

Abnahmen der Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium treten bei 29 %, 20 %, 22 % bzw. 29 % der Patienten auf. Insbesondere wurde über Fälle einer früh auftretenden Hyponatriämie berichtet. Die Elektrolytverluste sind geringfügig und verlaufen meist ohne klinische Symptome.

Leber- und Gallenerkrankungen

Veränderungen der Leberfunktion wurden bei Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet, darunter ein Anstieg des Gesamtbilirubins bei 5 %, der SGOT bei 15 % und der alkalischen Phosphatase bei 24 % der Patienten. Diese Veränderungen waren in der Regel geringfügig und bei etwa der Hälfte der Patienten reversibel. In einer kleineren Fallreihe von Patienten, die sehr hohe Dosierungen von Carboplatin und eine autologe Knochenmarktransplantation erhielten, kam es zu starken Anstiegen von Leberfunktionswerten.

Fälle einer akuten, fulminanten Leberzellnekrose traten nach hochdosierter Carboplatin-Gabe auf.

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktoide Reaktionen, in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf, können innerhalb von Minuten nach Injektion des Arzneimittels auftreten: Gesichtssödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus.

Sonstige Nebenwirkungen

Über akute Zweitmalignome nach Carboplatin-haltigen zytostatischen Kombinationstherapien wurde berichtet.

Alopezie, Fieber und Schüttelfrost, Mukositis, Asthenie, Unwohlsein sowie Dysgeusie wurden gelegentlich beobachtet.

In Einzelfällen kam es zum hämolytisch-urämischem Syndrom.

Über Einzelfälle von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinsuffizienz, Embolie) sowie über Einzelfälle von zerebrovaskulären Ereignissen (Apoplexie) wurde berichtet. Fälle von Hypertonie wurden berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Reaktionen an der Injektionsstelle (Brennen, Schmerzen, Rötung, Schwellung, Urtikaria, Nekrose in Verbindung mit Extravasation) wurden 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

Ein Antidot für die Behandlung einer Überdosierung mit Carboplatin ist nicht bekannt.

Während klinischer Studien kam es in keinem Fall zu einer Überdosierung. Die zu erwartenden Komplikationen einer Überdosierung wären mit Knochenmarkdepression sowie einer eingeschränkten Leber-, Nieren- und Hörfunktion verbunden. Die Verwendung von höheren Dosen von Carboplatin als empfohlen wurde mit Sehverlust in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Im Fall toxischer Wirkungen sollten symptomatische Maßnahmen zur Stabilisierung des Patienten eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunomodulierende Mittel, Platinhaltige Verbindung

ATC-Code: L01XA02

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

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Es wurde berichtet, dass die Clearance von Carboplatin bei pädiatrischen Patienten um das 3- bis 4-fache schwankt. Wie bei erwachsenen Patienten deuten Literaturangaben darauf hin, dass die Nierenfunktion im Zusammenhang mit Unterschieden in der Clearance von Carboplatin stehen kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Tieren fanden sich Symptome einer akuten Toxizität in Erbrechen, Anorexie, Adipsie, Handlungsveränderungen, Atemstörungen und Diarrhoe. Zu den Symptomen einer Langzeittoxizität zählen Knochenmarksuppression, Schwächung des Immunsystems, Nekrose der Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes, Abnahme des Körpergewichts, Erhöhungen der Spiegel der Leberenzyme und des Blut-Harnstoff-Stickstoffs, Blutungen, bakterielle Infektionen, Bronchitis, Netzhautschädigung, leichte Ototoxizität und Nierenschädigung. Carboplatin hat zytogene Effekte, die auf eine mögliche Mutagenität/Karzinogenität hindeuten.

Reproduktion und Teratologie: Es wurden dosisabhängige Zunahmen der Toxizität für Mutter und Föten beobachtet. Veränderungen des Fötus umfassen Veränderungen von Gewicht und Körperlänge, Erhöhungen der Inzidenz und Schwere von Anomalien des Skeletts und innerer Organe. Unter Dosen von mehr als 4 mg/kg/Tag wurden spontane Aborte fast aller Föten und schwere Skelettmissbildungen der überlebenden Föten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

D-Mannitol, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer sie sind unter den Abschnitten 4.2 und 6.4 aufgeführt.

Dieses Arzneimittel sollte nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden. Die antineoplastische Wirkung kann dadurch herabgesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Öffnen des Behältnisses:

Zum sofortigen und einmaligen Gebrauch!

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung/Verdünnung:

Soweit erforderlich, sind unter validierten aseptischen Bedingungen hergestellte, gebrauchsfertige Lösungen/Verdünnungen maximal 24 Stunden (+2 bis +8 °C) haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern! Die Durchstechflasche in der Faltschachtel aufbewahren.

Verdünnungen:

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf mit steriler 5%iger Glucoselösung oder steriler 0,9%iger Kochsalzlösung bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml (500 µg/ml) verdünnt werden.

Auch bei Verdünnungen, wie vorgeschrieben, müssen Carboplatin-Lösungen, die bei Raumtemperatur (+15 °C bis +25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden, innerhalb von drei Stunden, bei Lagerung zwischen +2 °C bis +8 °C innerhalb von 24 Stunden, verbraucht werden, wenn die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung/Verdünnung unter validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist. Da die Formulierung keine antibakteriell wirksamen Konservierungsmittel enthält, wird empfohlen, Carboplatin-Lösungen in jedem Fall drei Stunden nach der Verdünnung zu vernichten, wenn sie bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt gelagert wurden, bzw. nach 24 Stunden, wenn sie im Kühlschrank aufbewahrt wurden.

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur Anwendung als Einzeldosis bestimmt.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Durchstechflaschen aus Glas USP-Typ I mit schwarzen, teflonbeschichteten Stopfen aus grauem Chlorbutylkautschuk und Aluminiumbördelkappe

5-ml-, 15-ml-, 45-ml- und 60 ml-Durchstechflaschen, die je 10 mg/ml Carboplatin enthalten:

Packungsgrößen:

5-ml-Durchstechflaschen (entspr. 50 mg Carboplatin): 1 und 10

15-ml-Durchstechflaschen (entspr. 150 mg Carboplatin): 1 und 10

45-ml-Durchstechflaschen (entspr. 450 mg Carboplatin): 1

60-ml-Durchstechflaschen (entspr. 600 mg Carboplatin): 1

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Infusionslösung muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel untersucht werden.

Richtlinien für die sichere Handhabung zytostatischer Substanzen:

1. Das Arzneimittel darf nur von geschultem Personal angewendet werden.
2. Die Anwendung sollte in hierfür ausgewiesenen Bereichen erfolgen.
3. Es müssen geeignete Schutzhandschuhe 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 darf nicht von schwangerem Personal gehandhabt werden.
6. Angemessene Sorgfalt und Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Entsorgung der Artikel (Spritzen, Nadeln usw.) zu treffen, die zur Herstellung der Lösung verwendet wurden. Restmengen und feste Abfälle sollten in doppelte, versiegelte Polyethylenbeutel gegeben und bei einer Temperatur von 1.000 °C verbrannt werden. Flüssige Abfälle können mit reichlichen Mengen Wasser weggespült werden.

Verdünnung:

7. Die Arbeitsfläche ist mit saugfähigem Papier abzudecken, das auf der Rückseite mit Plastik beschichtet ist.
8. Auf allen Spritzen und Infusionsgeräten Luer-Lock-Ansatzstücke verwenden. Zur Minimierung des Drucks und der möglichen Aerosolbildung wird die Verwendung großkalibriger Nadeln empfohlen. Letzteres lässt sich auch durch Verwendung einer Nadel mit Entlüftung reduzieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

44922.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. April 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Juli 2008

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig