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 sollte ausschließlich intravenös verabreicht werden.
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. Alternativ kann die unten angegebene Calvert-Formel zur Dosisbestimmung genutzt werden:
Dosis (mg) = angestrebter AUC-Wert (mg/ml x min) x [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/m^2 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.
Die Behandlung sollte nicht wiederholt werden, bis nicht vier Wochen seit dem vorherigen Carboplatin-Kurs vergangen sind und/oder bis die Neutrophilenzahl mindestens 2.000 Zellen/mm^3 und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm^3 beträgt.
Bei Patienten mit Risikofaktoren wie vorherige myelosuppressive Behandlung und niedrigem Performance-Status (ECOG-Zubrod 2 – 4 oder Karnofsky unter 80) wird eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20 – 25% empfohlen.
Während der initialen Behandlungskurse mit Carboplatin wird für künftige Dosisanpassungen eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs anhand wöchentlicher Blutbilder empfohlen.
Carboplatin darf nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden, da die antineoplastische Wirkung hierdurch herabgesetzt werden kann.
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

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

Kreatinin-ClearanceAnfangsdosierung (Tag 1)

41 – 59 mL/min 250 mg/m^2 I.V.
16 – 40 mL/min 200 mg/m^2 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.
Bei einer glomerulären Filtrationsrate von ≤20 ml/min darf Carboplatin nicht mehr angewendet werden.

Kombinationstherapie:

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

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;
- schwerwiegender Myelosuppression;
- blutenden Tumoren;
- schwerer vorbestehender Nierenfunktionsstörung (mit Kreatinin-Clearance von ≤30 ml pro Minute
- 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 Tumortherapie besitzen. Zur Handhabung der Therapie und von potentiellen Komplikationen sollten Einrichtungen für Diagnose und Behandlung zugänglich sein.
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 Pateinten 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.
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.
Unter normalen Gegebenheiten sollten die Carboplatin-Kurse nicht häufiger als in 4 wöchigen Abständen wiederholt werden. Nach Gabe von Carboplatin kommt es zu Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie und Anämie. Meist ist der Nadir bei Patienten mit Monotherapie mit Carboplatin-Injektion bei Tag 21 erreicht, bei Patienten die eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Chemotherapeutikum erhalten ist der Nadir meist bei Tag 15 erreicht. Während und im Anschluss an die Therapie mit Carboplatin sollte das periphere Blutbild häufig überwacht werden. Im Allgemeinen sollten die Carboplatin-Kurse nicht wiederholt werden bis sich die Leukozyten- und Thrombozytenzahl normalisiert hat, wobei hier für die Leukozytenzahl Werte von 2.000 Leukozyten/mm^3 und für die Thrombozytenzahl 100.000 Thrombozyten/mm^3 gelten. Um additive Wirkungen auf einem 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.
Carboplatin kann Übelkeit und Erbrechen verursachen. Nach Berichten soll durch eine Prämedikation mit Antiemetika die Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen vermindert werden.
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 ange-

messene 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).
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.
Unter Carboplatin wurden gelegentlich allergische Reaktionen mitgeteilt, z.B. Erytheme, Fieber ohne offensichtliche Ursache und Pruritus. In Einzelfällen kam es zu Anaphylaxie, Angioödem und anaphylaktoiden Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Urtikaria und Gesichtsödem, 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. Patienten sind sorgfältig auf potentielle allergische Reaktionen zu beobachten und supportiv zu behandeln, einschließlich der Gabe von Antihistaminen, Adrenalin und/oder Glucocorticoiden.
Es sollten regelmäßig neurologische Bewertungen und eine Überprüfung des Hörvermögens - vor allem bei Patienten unter hochdosiertem Carboplatin - erfolgen. Neurotoxizität wie Parästhesie, verminderte Reflexe der tiefen Sehnen 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.
Es wurde von Sehstörungen, einschließlich Verlust des Sehvermögens, unter hohen Dosierungen von Carboplatin berichtet. Nach Beendigung der hohen Dosierungen konnte das Sehvermögen innerhalb einiger Wochen meist vollständig, oder mit geringen Einschränkungen wiederhergestellt werden.
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).
Studien zur Kombinationstherapie von Carboplatin und Cyclophosphamid zeigten, dass ältere Patienten häufiger eine schwere Thrombozytopenie entwickelten als jüngere Patienten. Da die Nierenfunktion bei älteren Patienten oft verringert ist, sollte die Nierenfunktion bei Dosisbestimmung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).
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).

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.
Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieber-Impfstoffen ist aufgrund des Risikos systemischer, möglicherweise letaler Erkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Bei Patienten mit krankheitsbedingter Immunsuppression sollten nach Möglichkeit keine attenuierten Lebendimpfstoffe eingesetzt werden, da dies das Risiko einer systemischen Erkrankung mit möglicherweise fatalem Ausgang erhöht. Falls vorhanden, sollte auf einen Todimpfstoff zurückgegriffen werden (z.B. Poliomyelitis).
Die gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen oder ototoxischen Präparaten, wie Aminoglycoside, Vancomycin, Capreomycin und Diuretika, wird nicht empfohlen. Dies könnte angesichts der durch diese Mittel bedingten Veränderungen der renalen Clearance zu verstärkter oder erhöhter Toxizität führen.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin mit Schleifendiuretika können vermehrt Störungen der Nierenfunktion und des Gehörs auftreten.

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.
Ein Abfall der Phenytoin-Serumspiegel wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Carboplatin und Phenytoin beobachtet. Dies kann zu einem erneuten Auftreten von Krampfanfällen führen und eine Erhöhung der Phenytoin-Dosis erforderlich machen.
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.
Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin, sowie Tacrolimus und Sirolimus kann aufgrund der verstärkten Immunsuppression zu lymphoprolifertativen Erkrankungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Carboplatin während der Schwangerschaft wurde nicht ermittelt: Tierstudien haben Reproduktionstoxizität aufgezeigt (siehe 5.3). Carboplatin hat sich bei der Ratte als embryotoxisch wie auch teratogen und in vivo und in vitro als mutagen erwiesen. Carboplatin sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden. Bei einer Anwendung von Carboplatin während der Schwangerschaft muss die Patientin über die potentielle Gefährdung des Feten aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin beim Menschen in die Muttermilch übertritt.
Wegen möglicher nachteiliger Nebenwirkungen auf den Säugling wird empfohlen, während einer Carboplatin-Therapie nicht zu stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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.
Carboplatin ist genotoxisch. 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.

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

Carboplatin hat keinen oder lediglich vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Carboplatin kann jedoch Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen und Ototoxizität hervorrufen und folglich indirekt die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Maschinen beeinträchtigen.

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.

Es wurden folgende Häufigkeiten herangezogen:

Sehr häufig (≥1/10), Häufig (≥1/100 bis <1/10), Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), Sehr selten (<1/10.000). Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektionen*

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Gelegentlich: Sekundärtumoren (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).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie; Die dosislimitierende Nebenwirkung von Carboplatin ist die Einschränkung der Knochenmarksfunktion. Eine Myelosuppression kann bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, extensiver Vorbehandlung, schlechtem Per-

formance-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 25% der Patienten zu einer Thrombozytopenie mit einem Abfall der Thrombozytenzahlen auf einen Nadir von weniger als 50.000/mm^3. 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 14% der Patienten kam es zu einer Leukopenie mit einer Leukozytenkonzentration >2.000/mm^3, 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. Ungefähr 18% der Patienten bildet eine Neutropenie aus mit Granulozytenzahlen <1.000/mm^3. Bei 15% der Patienten mit normalen Ausgangswerten wurden Hämoglobinwerte unter 8 g/dl beobachtet. Eine Anämie tritt häufig auf und kann kumulativ verlaufen.

Häufig: Generell geringfügigere hämorrhagische Komplikationen wurden ebenfalls beobachtet.

Gelegentlich: Haemorrhagie*, infektionsbedingte Komplikationen bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (<1% mit letalem Ausgang)

Nicht bekannt: Störungen der Blutbildung, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktoide Reaktionen

Nicht bekannt: Anaphylaktoide Reaktionen, in seltenen Fällen mit Todesfolge, können innerhalb weniger Minuten nach Verabreichung der Injektion auftreten. Symptome sind Bronchospasmus, Urtikaria, Gesichtsödem und -rötung, Dyspnoe, Hypotonie, Schwindel, anaphylaktischer Schock, keuchendes Atmen und Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Senkungen der Serumelektrolyte (Magnesium, Kalium, Natrium und Kalzium) 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

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: periphere Neuropathien, Parästhesie, Verminderung der tiefen Sehnenreflexe, Sensibilitätsstörungen, Dysgeusie

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.

Nicht bekannt: cerebrovaskuläre Ereignisse

Augenerkrankungen

Häufig: Unter Therapie mit platinhaltigen Arzneimitteln wurden in seltenen Fällen vorübergehende Sehstörungen, bis hin zu einem zeitweiligen Sehverlust, mitgeteilt. 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.

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. 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.

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.

Gefäßerkrankungen

Nicht bekannt: Embolie*, Hypertonie, Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Lungenfibrose mit Engegefühl in der Brust und Dyspnoe, interstitielle Lungererkrankung, Bronchospasmus; Dies sollte erwogen werden, wenn eine pulmonale Überempfindlichkeit ausgeschlossen werden kann.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen; 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 Sunden 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.

Schmerzhafte gastrointestinale Beschwerden teilten 17% der Patienten mit.

Häufig: Diarrhö (8%), Obstipation (6%), Mukositis.

Nicht bekannt: Stomatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: 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.

Nicht bekannt: 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

Nicht bekannt: Urtikaria, Erythema, Pruritus

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Erkrankungen des Bewegungsapparates

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Bei 27% der Patienten kann eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von <60 ml/min beobachtet werden. 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 bis 59 ml/min) oder schwere Veränderung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 21-40 ml/min) einstellt. Carboplatin ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von oder unter 20 ml/min kontraindiziert.

Gelegentlich: 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 reversibel.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenie

Nicht bekannt: Fieber und Schüttelfrost ohne Infektionszeichen, Reaktionen an der Einstichstelle wie Schmerzen, Erythem, Schwellung, Urtikaria und Nekrose, Malaise.

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 cardiovaskuläre Ereignisse bei <1% inklusive Herzversagen, Embolie und zerebrovaskulärer Ereignisse

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/m^2 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 bis 14 (im Mittel 11) Tagen hatten die Granulozyten und nach 3 – 8 (im Mittel 7) Tagen die Thrombozyten wieder Werte von ≥500/µl bzw. ≥25 000/µl 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- und Nierenfunktion beziehen. Eine Knochenmark-Transplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) können wirksame Maßnahmen bei der Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen sein.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.
Wiederholte Gaben an vier aufeinanderfolgenden Tagen riefen keine Platin-Akkumulation im Plasma hervor. Nach der Carboplatin-Applikation betrugen 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 über-

wiegende 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. Veröffentliche 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 wirkt im Tierexperiment embryotoxisch und teratogen; eine mutagene Wirkung (Punktmutationen, Chromosomenaberration) wurde ebenfalls nachgewiesen. Aufgrund dieser Daten wird Carboplatin ein kanzerogenes Potential zugeschrieben.

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.
Nicht mit Aluminium-hältigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreichen, da seine antineoplastische Wirkung dadurch herabgesetzt werden kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der Originalverpackung: 1 Jahr.
Zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.

Nach dem Verdünnen

Gebrauchsfertig: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur und für 30 Stunden bei 2 – 8° C nachgewiesen.
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 bis 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.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die maximale Aufbewahrungszeit für die mit 5%iger Glucoselösung verdünnte, gebrauchsfertige Carboplatin-Infusionslösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml, beträgt bei Lagerung im Kühlschrank (2 – 8° C) und unter Ausschluss von Licht 60 Tage, bei Lagerung bei Raumtemperatur (20 bis 25° C) und unter Ausschluss von Licht, 28 Tage.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte, gebrauchsfertige Infusionslösung jedoch sofort verwendet werden.

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 100 ml (1000 mg)
Durchstechflasche mit/ohne durchsichtigem Kunststoff-Behälter (ONKO-Safe).
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 zum Zubereiten 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 auf eine Konzentration von bis zu 0,5 mg/ ml 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 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
1–22395

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
16. Februar 1998 / 7. Oktober 2012

10. Stand der Information
November 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.