

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Carboplatin.
Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 50 mg Carboplatin.

Jede 15 ml Durchstechflasche enthält 150 mg Carboplatin.

Jede 45 ml Durchstechflasche enthält 450 mg Carboplatin.

Jede 60 ml Durchstechflasche enthält 600 mg Carboplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Eine klare, farblose Lösung frei von sichtbaren Partikeln.

pH-Wert: 5,0–7,0

Osmolalität: 200–300 mosm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Carboplatin wird verwendet für die Behandlung von:

- Fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom als:
 - First-Line Therapie
 - Second-Line Therapie, wenn eine andere Behandlung nicht erfolgreich war.
- Kleinzelligem Lungenkarzinom.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung und Anwendung:

Carboplatin Kabi sollte nur intravenös angewendet werden. Die empfohlene Dosis von Carboplatin beträgt bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion, d. h. einer Kreatinin-Clearance von > 60 ml/min, 400 mg/m² als einmalige intravenöse Kurzinfusion, die über 15–60 Minuten verabreicht wird.

Alternativ kann die Dosis mit Hilfe der unten angegebenen Formel nach Calvert berechnet werden:

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

Siehe Tabelle 1

Hinweis: Mit der Calvert-Formel wird die Gesamtdosis von Carboplatin in mg, nicht in mg/m², berechnet. Die Calvert-Formel darf bei Patienten, die eine intensive Vorbehandlung erhalten haben, nicht angewendet werden**.

** Patienten gelten als intensiv vorbehandelt, wenn sie eine der folgenden Therapien erhalten haben:

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/Cyclophosphamid/Cisplatin
- Kombinationstherapie mit 5 oder mehr Substanzen

Tabelle 1

Dosis (mg) = Ziel-AUC-Wert (mg/ml × min) × (GFR ml/min + 25)		
Ziel-AUC	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 + Cyclophosphamid	Ohne Vorbehandlung

- Strahlentherapie mit ≥ 4.500 rad, fokussiert auf ein Feld von 20 × 20 cm oder auf mehr als ein Therapiefeld.

Die Therapie mit Carboplatin muss abgebrochen werden, wenn ein Nicht-Ansprechen des Tumors, ein Fortschreiten der Erkrankung und/oder nicht-tolerierbare Nebenwirkungen auftreten.

Die Therapie sollte nicht früher als vier Wochen nach dem vorhergehenden Carboplatinzyklus wiederholt werden und/oder wenn die Zahl der Neutrophilen mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

Eine Reduktion der Initialdosis um 20–25 % wird bei Patienten mit Risikofaktoren wie eine vorangegangene knochenmarkdepressive Behandlung sowie ein niedriger Aktivitätsstatus (ECOG-Zubrod 2–4 oder Karnofsky unter 80) empfohlen.

Die Bestimmung des hämatologischen Nadirs durch wöchentliche Blutbilder während der initialen Behandlung mit Carboplatin wird zur künftigen Dosisanpassung empfohlen.

Für die Vorbereitung und Verabreichung sind die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten. Die Vorbereitung muss mit Schutzhandschuhen, Gesichtsmaske und Schutzkleidung von Personen durchgeführt werden, die für den sicheren Umgang ausgebildet sind.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min sind einem erhöhten Risiko einer schweren Knochenmarkdepression ausgesetzt.

Die Häufigkeit einer schweren Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie liegt bei den folgenden Dosierungsempfehlungen bei etwa 25 %:

Baseline Kreatinin-Clearance	Anfangsdosierung (Tag 1)
41–59 ml/min	250 mg/m ² intravenös
16–40 ml/min	200 mg/m ² intravenös

Es existieren zu wenige Daten über die Verwendung von Carboplatin-Injektionen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min oder weniger, um eine Empfehlung für die Behandlung geben zu können.

Alle der oben genannten Dosierungsempfehlungen gelten für den ersten Behandlungszyklus. Nachfolgende Dosierungen sollten nach der Toleranz des Patienten und der akzeptablen Höhe der Myelosuppression eingestellt werden.

Die optimale Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-

funktion erfordert eine angemessene Dosisanpassung und häufige Kontrolle des hämatologischen Nadirs und der Nierenfunktion.

Kombinationstherapie:

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

Ältere Patienten:

Bei Patienten älter als 65 Jahre ist es notwendig, während der ersten und bei den folgenden Therapiezyklen, je nach dem körperlichen Allgemeinzustand des Patienten und der Nierenfunktion, Dosierungsanpassungen vorzunehmen.

Pädiatrische Patienten:

Es liegen unzureichende Informationen vor, um eine spezifische Dosisempfehlung für die pädiatrische Bevölkerung zu geben.

Art der Anwendung

Es sind Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels zu treffen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Bei der Zubereitung und Verabreichung müssen die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe eingehalten werden. Die Vorbereitung muss durch Personal, das in der sicheren Anwendung geschult wurde, durchgeführt werden. Dabei sind Schutzhandschuhe, Mundschutz und Schutzkleidung zu tragen.

4.3 Gegenanzeigen

Carboplatin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Carboplatin oder andere platinhaltige Verbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillen
- Schwere Knochenmarkdepression
- Blutenden Tumoren
- Schwere vorbestehende Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min), es sei denn, dass nach Beurteilung des Arztes und des Patienten die möglichen Vorteile der Behandlung die Risiken überwiegen.
- Gleichzeitiger Verwendung mit Gelbfieber-Impfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Warnhinweise

Carboplatin sollte nur unter der Aufsicht von Ärzten, die in der antineoplastischen Therapie Erfahrung haben, verabreicht werden.

Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Kabi

Blutbild sowie Untersuchungen der Nieren- und Leberfunktion müssen regelmäßig durchgeführt werden und das Medikament sollte abgesetzt werden, wenn eine abnormale Depression des Knochenmarks oder eine abnormale Nieren- oder Leberfunktion festgestellt wird.

Zur Therapiesteuerung und zur Behandlung möglicher Komplikationen sollten diagnostische Einrichtungen und Möglichkeiten zur Behandlung bereit stehen.

Hämatologische Toxizität

Unter normalen Umständen sollte die Behandlung mit Carboplatin nur einmal pro Monat erfolgen. Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind dosisabhängig und dosislimitierend. Während der Behandlung mit Carboplatin-Injektion sollte das periphere Blutbild häufig kontrolliert und im Falle einer Toxizität bis zur Genesung fortgesetzt werden. Der mediane Tag des Nadirs ist Tag 21 bei Patienten, die eine Carboplatin-Injektions-Monotherapie erhielten und Tag 15 bei Patienten, die eine Carboplatin-Injektion in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhielten.

Im Allgemeinen sollten einzelne intermittierende Verabreichungen von Carboplatin nicht wiederholt werden, bis sich die Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen normalisiert haben. Die Therapie sollte nicht früher als vier Wochen nach dem vorhergehenden Carboplatinzyklus wiederholt werden und/oder wenn die Zahl der Neutrophilen mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

Anämie tritt häufig auf, ist kumulativ, und nur sehr selten sind Transfusionen nötig.

Der Schweregrad der Knochenmarkdepression ist bei Patienten mit vorheriger Behandlung (insbesondere Cisplatin) und/oder eingeschränkter Nierenfunktion erhöht. Bei diesen Patientengruppen ist die erste Dosierung einer Carboplatin-Injektion entsprechend zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2) und die Wirkungen sind durch häufige Untersuchungen des Blutbildes zwischen den Behandlungen zu überwachen.

Eine Kombinationsbehandlung mit Carboplatin und anderen myelosuppressiven Verbindungen muss hinsichtlich Dosierung und zeitlicher Koordination sehr sorgfältig geplant werden, um additive Effekte zu vermindern.

Eine unterstützende Transfusionstherapie kann bei Patienten, die an einer schweren Knochenmarkdepression leiden, nötig sein.

Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Die Behandlung mit Carboplatin kann zu eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion führen. Sehr hohe Carboplatin-Dosen (mehr als das 5fache der empfohlenen Dosis in der Monotherapie) führten zu schwerwiegenden Veränderungen der Leber- und Nierenfunktion. Bei mäßiger bis schwerer Verschlechterung der Nieren- oder Leberfunktion wird eine Dosisreduktion oder ein Abbrechen der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Wirkung von Carboplatin auf

das hämatopoetische System ausgeprägter und länger anhaltend als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei dieser Risikogruppe muss die Behandlung mit Carboplatin mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 4.4 Hämatologische Toxizität).

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist bei Patienten, bei denen schon einmal eine Nephrotoxizität als Folge einer Cisplatin-Therapie aufgetreten ist, wahrscheinlicher.

Allergische Reaktionen

Wie bei anderen platinbasierenden Medikamenten können allergische Reaktionen am häufigsten während der Perfusion auftreten und erfordern die Unterbrechung der Perfusion und eine entsprechende symptomatische Behandlung. Kreuzreaktionen, mitunter tödliche, wurden bei allen Platin-Verbindungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.8).

Patienten sollten sorgfältig auf mögliche allergische Reaktionen hin überwacht werden.

Das Auftreten und der Schweregrad von Toxizität sind wahrscheinlicher bei Patienten, die eine umfangreiche Vorbehandlung für ihre Erkrankung erhalten haben, einen schlechten Performance-Status besitzen und fortgeschrittenen Alters sind. Parameter für die Nierenfunktion sollten vor, während und nach der Behandlung mit Carboplatin beurteilt werden.

Neurotoxizität

Obwohl periphere neurologische Toxizität allgemein üblich, mild und beschränkt auf Parästhesie und verminderte Muskel-Sehnen-Reflexe ist, erhöht sich die Häufigkeit bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind und/oder bei Patienten, die vorher mit Cisplatin behandelt wurden. Überwachung und neurologische Untersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Sehstörungen, einschließlich Verlust des Sehvermögens, wurden nach der Verwendung von Carboplatin Injektionen in Dosen, die höher als die für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlene Dosis sind, berichtet. Das Sehvermögen scheint innerhalb weniger Wochen nach dem Absetzen dieser hohen Dosen ganz oder in erheblichem Maße wiederzukehren.

Ototoxizität

Hörstörungen wurden während der Behandlung mit Carboplatin berichtet.

Ototoxizität kann bei Kindern deutlicher ausgeprägt sein. Es wurde von Fällen von Gehörverlust mit verlangsamttem Einsetzen bei pädiatrischen Patienten berichtet. Eine audiometrische Langzeit-Nachuntersuchung wird bei dieser Gruppe empfohlen.

Geriatrische Anwendung

In Studien mit einer Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid entwickelten ältere Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, häufiger schwere Thrombozytopenien als jüngere Patienten. Da die Nierenfunktion bei älteren Patienten häufig vermindert ist, sollte diese bei der Festlegung der Dosierung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lebendimpfstoffe

Eine Anwendung von Lebendimpfstoffen oder lebend-attenuierten Impfstoffen 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 Impfstoffe kann jedoch reduziert sein.

Aluminiumhaltige Gegenstände sollten beim Zubereiten und Verabreichen von Carboplatin nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2). Aluminium reagiert mit Carboplatin und verursacht dadurch Präzipitate und/oder einen Verlust der Wirksamkeit.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von Carboplatin mit anderen myelosuppressiven Verbindungen oder Strahlentherapie kann die Wirkung von Carboplatin und/oder der zusätzlich verordneten Arzneimittel auf das Knochenmark verstärkt werden.

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit anderen nephrotoxisch wirkenden Substanzen erhalten, besteht aufgrund der herabgesetzten renalen Clearance von Carboplatin eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine stärker ausgeprägte und länger anhaltende Myelotoxizität.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Gelbfieber-Impfstoff: Risiko einer generalisierten Form der Impferkrankung mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

- Lebend-attenuierte Impfstoffe (außer Gelbfieber): Risiko einer systemischen, evtl. tödlichen Erkrankung. Dieses Risiko ist bei Patienten, die bereits durch ihre zugrunde liegende Erkrankung immun-supprimiert sind, erhöht. Verwenden Sie einen inaktivierten Impfstoff, wenn dieser zur Verfügung steht (Poliomyelitis).
- Phenytoin, Fosphenytoin: Risiko einer Verschlimmerung von Krämpfen aufgrund der Abnahme der digestiven Absorption von Phenytoin durch die zytotoxische Substanz oder Risiko einer verstärkten Toxizität oder ein Verlust der Wirksamkeit der zytotoxischen Substanz aufgrund der erhöhten hepatischen Metabolisierung durch Phenytoin.
- Eine gleichzeitige Therapie mit nephrotoxischen oder ototoxischen Substanzen, wie Aminoglykoside, Vancomycin, Capreomycin und Diuretika, ist nicht empfohlen, da dies zu einer erhöhten und verschlimmerten Toxizität aufgrund der durch Carboplatin verursachten Veränderung der renalen Clearance dieser Substanzen führt.

Zu berücksichtigen bei gleichzeitiger Anwendung mit

- Komplexbildnern – verminderte Wirkung von Carboplatin

- Cyclosporin (und durch Extrapolation Tacrolimus und Sirolimus): Übermäßige Immunsuppression mit Risiko einer Lymphoproliferation.
- Aminoglykoside: Die gleichzeitige Anwendung von Carboplatin mit Aminoglykosid-Antibiotika sollte aufgrund der kumulativen Nephrotoxizität und Toxizität für die Ohren, insbesondere bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, berücksichtigt werden.
- Schleifendiuretika: Die gleichzeitige Anwendung von Carboplatin mit einem Schleifendiuretikum sollte aufgrund der kumulativen Nephrotoxizität und Toxizität für die Ohren berücksichtigt werden.
- Aufgrund der Erhöhung des Thromboserisikos bei Tumorerkrankungen werden häufig gerinnungshemmende Behandlungen durchgeführt. Die hohe intraindividuelle Variabilität der Koagulabilität während der Erkrankung und die Möglichkeit der Wechselwirkung zwischen oralen Antikoagulanzen und der antineoplastischen Chemotherapie, erfordert eine verstärkte Häufigkeit der Kontrolle der INR-Überwachung, wenn entschieden wird, den Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zu behandeln. Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin mit Warfarin wird Vorsicht und eine häufigere Überwachung der INR-Werte empfohlen, da Fälle mit erhöhten INR-Werten beschrieben wurden.

Carboplatin kann mit Aluminium interagieren und schwarze Präzipitate bilden. Nadeln, Spritzen oder Infusionssets mit Aluminiumteilen, die mit Carboplatin in Kontakt kommen könnten, sollten bei der Vorbereitung und Verabreichung von Carboplatin nicht verwendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Carboplatin-Injektion kann zu fetalen Schädigungen führen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Carboplatin-Injektion hat sich bei Ratten, die das Medikament während der Organogenese erhalten haben, als embryotoxisch und teratogen erwiesen (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden keine Kontrollstudien bei schwangeren Frauen durchgeführt.

Die Sicherheit von Carboplatin während der Schwangerschaft wurde nicht ermittelt: Tierstudien haben Reproduktionstoxizität aufgezeigt. Carboplatin hat sich bei der Ratte als embryotoxisch sowie teratogen und *in vivo* und *in vitro* als mutagen erwiesen.

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin-Injektion in die Muttermilch übergeht. Wenn eine Behandlung während der Stillzeit notwendig ist, muss das Stillen abgebrochen werden.

Fertilität

Eine gonadale Suppression, die zu Amenorrhoe und Azoospermie führt, kann bei Patienten, die eine antineoplastische Behandlung bekommen, auftreten. Diese Effekte treten in Abhängigkeit von der Dosis und der Länge der Behandlung auf und können irreversibel sein. Eine Vorhersage über den Grad der Beeinträchtigung der Hoden- oder

Eierstock-Funktion ist aufgrund der gemeinsamen Anwendung einer Kombination von mehreren Antineoplastika schwierig. Daher ist eine Bewertung der Auswirkung der einzelnen Substanzen kompliziert.

Männlichen Patienten im geschlechtsreifen Alter, die mit Carboplatin behandelt werden, wird empfohlen, 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 aufgrund der Carboplatin Therapie eine irreversible Unfruchtbarkeit auftreten kann.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden. Carboplatin darf bei schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden könnten, nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das Risiko für den Fötus. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin schwanger wird, während sie dieses Arzneimittel bekommt, sollte die Patientin über die mögliche Gefahr für den Fötus unterrichtet werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Carboplatin kann jedoch Übelkeit, Erbrechen,

Sehstörungen und Ototoxizität hervorrufen und dadurch indirekt die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen basieren auf kumulativen Daten von 1.893 Patienten, die eine Carboplatin-Injektions-Monotherapie erhalten haben und Post-Marketing-Erfahrungen.

Die Liste wird nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und Häufigkeit mit den folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt:

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

Siehe Tabelle unten und auf Seite 4

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

In Einzelfällen wurden nach Verabreichung von Carboplatin als Monotherapie oder in Kombinationstherapie Sekundärmalignome (einschließlich promyelozytäre Leukämie, die 6 Jahre nach Monotherapie mit Carboplatin und vorausgehender Bestrahlung auftrat) berichtet (ein kausaler Zusammenhang ist nicht erwiesen).

Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Terminus
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Mit der Behandlung verbundene sekundäre Malignome
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Hämorrhagie*
	Nicht bekannt	Knochenmarksinsuffizienz, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Hypersensitivität, anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie, Parästhesie, verminderter Muskel-Sehnen-Reflex, sensorische Störungen, Dysgeusien
	Nicht bekannt	Schlaganfall*
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen, seltene Fälle vom Verlust des Sehvermögens
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität
Herzkrankungen	Häufig	Herz-Kreislauf-Erkrankungen*
	Nicht bekannt	Herzversagen*
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolien*, Hypertension, Hypotension
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Erkrankungen der Atemwege, interstitielle Lungenentzündung, Bronchospasmus

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Terminus
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, abdominale Schmerzen
	Häufig	Diarrhö, Obstipation, Erkrankungen der Schleimhaut
	Nicht bekannt	Stomatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Erkrankungen der Haut
	Nicht bekannt	Urtikaria, Hautausschlag, Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Häufig	Erkrankungen der Skelettmuskulatur
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Häufig	Erkrankungen des Urogenitaltrakts
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
	Nicht bekannt	Nekrose an der Einstichstelle, Reaktionen an der Einstichstelle, Paravasation an der Einstichstelle, Erythem an der Einstichstelle, Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	Verminderte renale Creatinin-Clearance, erhöhter Blutharnstoff, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, anormale Leberfunktionstests, verminderter Natriumgehalt im Blut, verminderter Kaliumgehalt im Blut, verminderter Calciumgehalt im Blut, verminderter Magnesiumgehalt im Blut
	Häufig	erhöhter Bilirubinergehalt im Blut, erhöhter Creatininingehalt im Blut, erhöhter Harnsäuregehalt im Blut

* In <1 % tödlich, tödliche Herz-Kreislauf-Erkrankungen in <1 % beziehen Herzversagen, Embolien und Schlaganfall in Kombination mit ein.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Knochenmarkdepression ist die dosislimitierende Nebenwirkung von Carboplatin. Bei Patienten mit normalen Basiswerten tritt eine Thrombozytopenie mit Blutplättchenzahlen unter 50.000/mm³ bei 25 % der Patienten auf, eine Neutropenie mit Granulozytenzahlen unter 1.000/mm³ bei 18 % der Patienten und eine Leukopenie mit WBC (engl.: White Blood Cells) unter 2.000/mm³ bei 14 % der Patienten. Der Nadir tritt üblicherweise am Tag 21 auf.

Knochenmarkdepression kann durch die Kombination von Carboplatin-Injektionen mit anderen myelosuppressiven Verbindungen oder Formen der Behandlung verstärkt werden.

Myelotoxizität ist bei vorbehandelten Patienten schwerer, insbesondere bei Patienten, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Patienten mit schlechter Leistungsfähigkeit weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine Leukopenie und Thrombozytopenie auf. Diese gewöhnlich reversiblen Effekte führten bei 4 % bzw. 5 % der Patienten, denen Carboplatin-Injektionen verabreicht wurden, zu Infektionen und hämorrhagischen Komplikationen, die bei weniger als 1 % der Patienten zum Tod führten.

Anämie mit einem Hämoglobinabfall auf unter 8 g/dl wurde bei 15 % der Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet. Die Häufigkeit von Anämie ist mit zunehmender

Exposition gegenüber einer Carboplatin-Injektion erhöht.

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen: Anaphylaktische Reaktionen, manchmal tödlich, können am häufigsten in den Minuten nach der Injektion des Produktes auftreten: Gesichtssödem, Dyspnoe, Tachykardie, niedriger Blutdruck, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus (siehe Abschnitt 4.4)

Diese Reaktionen ähneln denen nach Verabreichung von anderen platinhaltigen Verbindungen und sollten mit einer geeigneten unterstützenden Therapie behandelt werden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Elektrolyte: Eine Verminderung des Serumgehaltes an Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium tritt bei 29 %, 20 %, 22 % bzw. 29 % der Patienten auf. Insbesondere wurden Fälle von Hyponatriämie berichtet. Die Elektrolytverluste sind gering und treten meistens ohne klinische Symptome auf.

Neurologisch: Periphere Neuropathie (hauptsächlich Parästhesien und verminderte Muskel-Sehnen-Reflexe) traten bei 4 % der Patienten, denen eine Carboplatin-Injektion verabreicht wurde, auf. Patienten, die älter als 65 Jahre sind, und Patienten, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden, ebenso solche, die eine Langzeitbehandlung mit Carboplatin-Injek-

tion erhielten, scheinen ein erhöhtes Risiko aufzuweisen.

Klinisch signifikante sensorische Störungen (d. h. Störungen des Sehvermögens und Geschmacksänderungen) traten bei 1 % der Patienten auf.

Die allgemeine Häufigkeit von neurologischen Nebenwirkungen scheint bei Patienten, die eine Kombination mit Carboplatin-Injektion erhielten, erhöht zu sein. Dies kann auch mit einer längeren kumulativen Exposition zusammenhängen.

Erkrankungen der Augen

Sehstörungen, selten Verlust an Sehkraft, einschließlich vorübergehenden Sehverlusts, wurden im Zusammenhang mit einer Platin-Behandlung berichtet. Diese stehen meist mit einer Hochdosisbehandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Zusammenhang. Optikusneuritis wurde bei der Überwachung nach Markteinführung berichtet.

Erkrankungen des Ohr und des Labyrinth

Ototoxizität: Hörstörungen außerhalb des Sprachfeldes mit Einschränkungen im Hochfrequenz-Bereich (4.000–8.000 Hz) wurden in seriellen audiometrischen Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 15 % gefunden. Sehr seltene Fälle von Hypoakusie wurden berichtet.

Bei Patienten, bei denen bereits eine Schädigung des Hörorgans durch die Behandlung mit Cisplatin vorliegt, kann eine weitere Verschlechterung des Hörvermögens während der Behandlung mit Carboplatin auftreten.

Bei Kindern, die in Kombination mit anderen ototoxischen Arzneimitteln höhere Carboplatin-Dosen als empfohlen erhielten, traten klinisch signifikante Hörstörungen auf.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Zusätzlich zur interstitiellen Lungenentzündung sollte eine Lungenfibrose in Betracht gezogen werden, wenn eine pulmonale Hypersensitivität ausgeschlossen wird.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erbrechen trat bei 65 % der Patienten auf, bei einem Drittel davon schwer. Übelkeit trat zusätzlich bei 15 % auf. Vorbehandelte Patienten (insbesondere Patienten, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden) scheinen anfälliger für das Auftreten von Erbrechen zu sein.

Übelkeit und Erbrechen treten generell 6–12 Stunden nach Verabreichung von Carboplatin auf.

Diese Nebenwirkungen klingen in der Regel 24 Stunden nach der Behandlung ab und sprechen gewöhnlich auf Antiemetika an oder können durch Antiemetika verhindert werden. Erbrechen ist wahrscheinlicher, wenn eine Carboplatin-Injektion in Kombination mit anderen emetogenen Verbindungen verabreicht wird.

Die anderen gastrointestinalen Beschwerden sind bei 8 % der Patienten Schmerzen, bei 6 % der Patienten Durchfall und Verstopfungen.

Erkrankungen der Leber und der Galle

Änderungen der Leberfunktion bei Patienten mit normalen Ausgangswerten wurden beobachtet, einschließlich Erhöhung des Gesamt-Bilirubins bei 5 %, der SGOT bei 15 % und der alkalischen Phosphatase bei 24 % der Patienten. Diese Änderungen waren im Allgemeinen leicht ausgeprägt und bei der Hälfte der Patienten reversibel. In Einzelfällen traten bei Patienten, die mit sehr hohen Dosen von Carboplatin-Injektion behandelt wurden und eine autologe Knochenmarkstransplantation erhalten haben, deutliche Erhöhungen der Leberwerte auf.

Selten: Akute, fulminante Lebernekrosen sind nach der Gabe von hochdosiertem Carboplatin aufgetreten.

Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Wenn Carboplatin in normalen Dosen verabreicht wird, kann es gelegentlich zur Entwicklung von anormalen Nierenfunktionen kommen, trotz der Tatsache, dass Carboplatin-Injektionen ohne Hydratation mit großen Flüssigkeitsvolumen und/oder forcierter Diurese verabreicht werden. Eine Erhöhung des Serum-Kreatinins erfolgt bei 6 % der Patienten, eine Erhöhung des Harnstoffs im Blut bei 14 % und der Harnsäure bei 5 % der Patienten. Diese Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht und bei der Hälfte der Patienten reversibel. Bei Patienten, die Carboplatin-Injektion erhalten haben, hat sich die Bestimmung der Kreatinin-Clearance als die empfindlichste Methode zur Bestimmung der Nierenfunktion erwiesen. Bei 27 % der Patienten mit einem Ausgangswert von 60 ml/min oder mehr kommt es zu einer Reduktion der Kreatinin-Clearance bei Carboplatin-Injektion.

Andere Nebenwirkungen:

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

Vereinzelte Fälle von hämolytisch-urämischem Syndrom wurden berichtet.

Vereinzelte Fälle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Lungenembolie) sowie vereinzelte Fälle von zerebrovaskulären Erkrankungen wurden berichtet.

Fälle von Hypertonie wurden berichtet.

Lokale Reaktionen:

Reaktionen an der Verabreichungsstelle (Brennen, Schmerzen, Rötungen, Schwellungen, Nesselsucht, Nekrose in Zusammenhang mit Paravasation) wurden berichtet.

4.9 Überdosierung**Symptome einer Überdosierung**

In Phase-I-Studien wurde Carboplatin intravenös in Dosierungen von bis zu 1.600 mg/m² pro Zyklus gegeben. Bei dieser Dosierung wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet. Die Nadir-Werte der Granulozyten, der Thrombozyten und des Hämoglobins wurden zwischen den Tagen 9 und 25 (Median zwischen den Tagen 12 und 17) beobachtet. Die Zahl der Granulozyten lag nach 8–14 Tagen (Median 11 Tage) wieder bei $\geq 500/\mu\text{l}$ und die der Thrombozyten nach

3–8 Tagen (Median 7 Tage) wieder bei $\geq 25.000/\mu\text{l}$. Außerdem traten folgende nicht-hämatologische Nebenwirkungen auf: Nierenfunktionsstörungen mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate um 50 %, Neuropathien, Ototoxizität, Sehverlust, Hyperbilirubinämie, Mukositis, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen mit Kopfschmerzen, Hautrötungen und schwere Infektionen. Die Hörstörungen waren meist vorübergehend und reversibel.

Behandlung einer Überdosierung

Ein Antidot für die Behandlung einer Carboplatin-Überdosierung ist nicht bekannt. Die bei einer Überdosierung zu erwartenden Komplikationen wären mit Knochenmarkdepression sowie einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion verbunden. Zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen können Knochenmarkstransplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Carboplatin ist eine antineoplastische Substanz. Seine Wirksamkeit wurde an verschiedenen murinen und humanen Zelllinien nachgewiesen.

Carboplatin zeigte unabhängig von der Implantationsstelle eine vergleichbare Wirksamkeit wie Cisplatin gegen eine große Anzahl von Tumoren.

Mittels alkalischer Elution und Untersuchungen zur DNS-Bindung konnten die qualitativ vergleichbaren Wirkmechanismen von Carboplatin und Cisplatin nachgewiesen werden. Wie Cisplatin verursacht Carboplatin Veränderungen in der superhelikalen Struktur der DNS, die einem „Effekt der Verkürzung der DNS“ entsprechen.

Pädiatrische Patienten: Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach 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, wenn die Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min beträgt.

Die wiederholte Gabe über vier aufeinanderfolgende Tage führt nicht zu einer Kumulation von Platin im Plasma. Nach der Gabe von Carboplatin betragen die terminalen Eliminationshalbwertszeiten von ungebundenem ultrafiltrierbarem Platin und Carboplatin beim Menschen etwa 6 Stunden bzw. 1,5 Stunden. Während der initialen Phase liegt das meiste ultrafiltrierbare Platin als Carboplatin vor. Die terminale Halbwertszeit des Gesamtplatins im Plasma beträgt 24 Stunden. Etwa 87 % des Platins im Plasma sind 24 Stunden nach der Gabe an Protein ge-

bunden. Carboplatin wird vorwiegend über den Urin ausgeschieden. Die Urin-Recovery beträgt nach 24 Stunden etwa 70 % der verabreichten Platindosis. Der überwiegende Teil der Substanz wird innerhalb der ersten 6 Stunden ausgeschieden. Gesamtkörper-Clearance und renale Clearance von ultrafiltrierbarem Platin korrelieren mit der glomerulären Filtrationsrate, jedoch nicht mit der tubulären Sekretionsrate.

Die Clearance von Carboplatin variiert bei pädiatrischen Patienten um den Faktor 3 bis 4 (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Laut Angaben in der Literatur wird vermutet, dass die Nierenfunktion – wie bei erwachsenen Patienten – zur Varianz bei der Carboplatin-Clearance beitragen könnte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Carboplatin wirkte bei Ratten embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 4.6). *In vivo* und *in vitro* ist es mutagen, und auch wenn das karzinogene Potenzial von Carboplatin nicht untersucht wurde, so wurden Verbindungen mit vergleichbarem Wirkmechanismus und vergleichbarer Mutagenität als karzinogen beschrieben.

Toxizitätsstudien haben gezeigt, dass die extravasale Gabe von Carboplatin Gewebnekrosen verursacht.

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 angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Carboplatin kann mit Aluminium reagieren und schwarze Präzipitate bilden. Nadeln, Spritzen oder Infusionssets mit Aluminiumteilen, die mit Carboplatin in Kontakt kommen könnten, sollten bei der Vorbereitung und Verabreichung von Carboplatin nicht verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet:
2 Jahre

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde nach Verdünnung in Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung für 96 Stunden bei 2–8 °C und bei 20–25 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde nach Verdünnung in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung für 24 Stunden bei 2–8 °C und für 8 Stunden bei 20–25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht jedoch sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht direkt verwendet wird, 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.

Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Fresenius Kabi

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht über 25 °C aufbewahren.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml/15 ml/45 ml/60 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer farblosen Ph.Eur. Typ I Glasflasche mit Fluroteckautschukstopfen mit grüner/blauer/roter und gelber Aluminium-Bördelkappe für jede Größe. Jede Durchstechflasche kann eingeschweißt sein und evtl. in einem Kunststoffbehälter verpackt sein.

Packungsgröße:
1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch. Alle nicht verwendeten Infusionslösungen müssen verworfen werden.

Gebrauchsanweisung zur Verdünnung

Das Konzentrat muss vor der Injektion mit Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnt werden und auf eine Konzentration von 0,5 mg/ml (500 Mikrogramm/ml) eingestellt werden.

Die Lösung muss vor der Verwendung auf die Bildung von Partikeln und Farbverlust optisch untersucht werden. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und frei von Partikeln ist.

Richtlinie zur sicheren Handhabung von antineoplastischen Substanzen:

1. Carboplatin darf für die Anwendung nur von qualifiziertem Personal angesetzt werden, das in der sicheren Handhabung von Chemotherapeutika geschult wurde.
2. Die Vorbereitung sollte nur in einem ausgewiesenen Bereich erfolgen.
3. Es sollten entsprechende Schutzhandschuhe, Gesichtsschutz und Schutzkleidung getragen werden.
4. Es sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, damit das Arzneimittel nicht versehentlich in Kontakt mit den Augen kommt. Wenn das Arzneimittel in Kontakt mit den Augen kommt, sollten diese mit Wasser und/oder Kochsalzlösung gespült werden.
5. Die Zubereitung der zytotoxischen Substanz sollte nicht von Schwangeren durchgeführt werden.
6. Bei der Entsorgung der für die Vorbereitung der rekonstituierten zytotoxischen Substanz verwendeten Materialien (Spritzen, Nadeln, etc.) sollten entsprechende Vorsichts- und Schutzmaßnahmen getroffen werden. Überschüssiges Material und Körperabfälle sollten in doppelt versiegelten Polyethylenbeuteln entsorgt werden und bei einer Temperatur von 1.000 °C verbrannt werden.
7. Die Arbeitsoberfläche sollte mit saugfähigem Papier zum Einmalgebrauch, des-

sen Unterseite mit Plastik beschichtet ist, abgedeckt werden.

8. Alle Spritzen und Geräte sollten Luer-Lock Verschlüsse besitzen. Es wird die Verwendung von größeren Hohladeln empfohlen, um den Druck zu vermindern und die Bildung von Aerosolen zu vermeiden. Zur Vermeidung von Aerosolen können auch Entlüftungsnadeln verwendet werden.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Oncology Plc.
Lion Court, Farnham Road, Bordon
Hampshire, GU35 0NF
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

84223.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
22. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin