



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carboplatin HEXAL® 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

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carboplatin HEXAL ist angezeigt für die Behandlung von:

1. fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom als:
 - (a) First-line-Therapie
 - (b) Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben
2. kleinzelligem Bronchialkarzinom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Anwendung

Carboplatin HEXAL sollte ausschließlich intravenös verabreicht werden. Die Dosierung von Carboplatin HEXAL bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion, d. h. Kreatinin-Clearance von > 60 ml/min, beträgt 400 mg/m² als intravenöse Einzeldosis, die als Kurzzeitinfusion (15-60 min) verabreicht wird. Alternativ kann die unten angegebene Calvert-Formel zur Dosisbestimmung genutzt werden:

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

Hinweis

Mit der Calvert-Formel wird die Gesamtdosis von Carboplatin HEXAL in mg, nicht in mg/m² errechnet. Bei Patienten, die eine intensive Vorbehandlung erhalten haben, darf die Formel nach Calvert nicht angewendet werden**.

**Patienten werden als stark vorbehandelt betrachtet, wenn sie eine der folgenden Behandlungen erhalten haben:

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/ Cyclophosphamid/Cisplatin
- Kombinationstherapie mit 5 oder mehr Wirkstoffen
- Strahlentherapie ≥ 4.500 rad, fokussiert auf ein Feld von 20x20 cm oder auf mehr als ein Therapiefeld

Die Behandlung mit Carboplatin sollte abgesetzt werden bei nicht ansprechendem Tumor, progressiver Erkrankung und/oder bei Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen.

Die Behandlung sollte bis 4 Wochen nach dem vorherigen Carboplatin HEXAL-Kurs nicht wiederholt werden und/oder bis die Neutrophilenzahl mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

Eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20-25 % wird bei den Patienten empfohlen, die Risikofaktoren wie eine vorherige myelosuppressive Behandlung und einen niedrigen Performance-Status (ECOG-Zubrod 2-4 oder Karnofsky unter 80) aufweisen.

Während der initialen Behandlungskurse einer Behandlung mit Carboplatin HEXAL wird für Dosisanpassungen für nachfolgende Therapiekurse eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs durch wöchentliche Blutbilder empfohlen.

Aluminiumhaltige Nadeln oder Infusionsbestecke, die mit Carboplatin zur Injektion in Kontakt kommen können, dürfen nicht für die Zubereitung oder Verabreichung verwendet werden. Aluminium reagiert mit Carboplatin zur Injektion unter Bildung von Ausfällungen und/oder Wirksamkeitsverlust.

Bei Zubereitung und Verabreichung sind die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Stoffe einzuhalten.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten von weniger als 60 ml/min sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, eine starke Myelosuppression zu entwickeln.

Die optimale Anwendung von Carboplatin HEXAL bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedarf einer angemessenen Anpassung der Dosis sowie einer häufigen Kontrolle des hämatologischen Nadirs und der Nierenfunktion.

Kombinationstherapie

Die optimale Anwendung von Carboplatin HEXAL in Kombination mit anderen myelosuppressiven Wirkstoffen macht eine dem angewendeten Regime und Schema entsprechende Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Patienten

Für Dosierungsempfehlungen bei Kindern liegen nur unzureichende Informationen vor.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren können abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten Dosisanpassungen zu Beginn der Behandlung oder bei nachfolgenden Behandlungszyklen erforderlich sein.

Verdünnen und Rekonstitution

Das Produkt muss vor der Infusion verdünnt werden, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Carboplatin HEXAL zur Injektion ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere platinhaltige Verbindungen
- in der Stillzeit
- Patienten mit schwerwiegender Myelosuppression
- Patienten mit blutenden Tumoren
- Patienten mit vorbestehender schwerer Nierenfunktionsstörung (mit Kreatinin-Clearance von ≤ 30 ml pro Minute), es sei denn, der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt nach Einschätzung von Arzt und Patient die Risiken
- gleichzeitiger Anwendung mit einer Gelbfiebervakzine (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin zur Injektion sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Anwendung chemotherapeutischer Krebsmittel erfahren sind. Blutbild sowie Nieren- und Leberfunktionswerte müssen regelmäßig

Angestrebter AUC-Wert	Geplante Chemotherapie	Behandlungsstatus des Patienten
5-7 mg/ml x min	Carboplatin-Monotherapie	bisher unbehandelt
4-6 mg/ml x min	Carboplatin-Monotherapie	vorbehandelt
4-6 mg/ml x min	Carboplatin plus Cyclophosphamid	bisher unbehandelt



bestimmt werden, und das Arzneimittel sollte bei pathologischer Knochenmarksuppression oder bei pathologischen Nieren- oder Leberfunktionswerten abgesetzt werden.

Hämatologische Toxizität

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

Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind dosisabhängig und dosislimitierend. Periphere Blutbildkontrollen sollten während der Behandlung mit Carboplatin zur Injektion häufig und bei Toxizität bis zu deren Rückbildung erfolgen. Bei monotherapeutischer Anwendung von Carboplatin zur Injektion wird der Nadir im Median an Tag 21 und bei Anwendung von Carboplatin zur Injektion in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika an Tag 15 erreicht. Generell sollten monotherapeutische intermittierende Behandlungen mit Carboplatin zur Injektion 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 zur Injektion 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.

Der Schweregrad der Myelosuppression ist bei vorbehandelten Patienten (insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin) und/oder bei eingeschränkter Nierenfunktion höher. Die initialen Dosierungen von Carboplatin zur Injektion sollen bei diesen Patientengruppen entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2), und die Wirkungen sollten durch häufige Blutbildkontrollen zwischen den Zyklen engmaschig überwacht werden. 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 Therapie mit Carboplatin unterbrochen werden.

Eine Kombinationsbehandlung mit Carboplatin zur Injektion und anderen myelosuppressiv wirkenden Behandlungsformen muss hinsichtlich Dosierung und zeitlicher Abfolge sehr sorgfältig geplant werden, um additive Effekte zu minimieren. Eine unter-

stützende Transfusions-therapie kann erforderlich sein bei Patienten, die an schwerer Myelosuppression leiden.

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

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das hämolytisch-urämische Syndrom 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.

Allergische Reaktionen

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. Unter Carboplatin wurden gelegentlich allergische Reaktionen berichtet, z. B. erythematöser Ausschlag, Fieber ohne offensichtliche Ursache oder Pruritus. Selten traten Anaphylaxie, Angioödem und anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Urtikaria und Gesichtssödem auf. Diese Reaktionen waren denen, die nach Verabreichung anderer platinhaltiger Verbindungen beobachtet wurden, ähnlich und können innerhalb von Minuten auftreten. Die Inzidenz allergischer Reaktionen kann bei vorheriger Exposition durch eine Platintherapie erhöht sein; allergische Reaktionen wurden jedoch auch bei initialer Exposition durch Carboplatin beobachtet. Patienten sind sorgfältig auf mögliche allergische Reaktionen zu beobachten und durch angemessene supportive Therapie, einschließlich Antihistaminika, Adrenalin und/oder Glucocorticoide, zu behandeln. In manchen Fällen tödlich verlaufende Kreuzreaktionen wurden bei allen platinhaltigen Verbindungen berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Nephrotoxizität und Leberfunktion

Carboplatin kann zu einer Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion führen. Sehr hohe Carboplatin-Dosen (≥ 5fache der empfohlenen Dosis bei Anwendung als Monopräparat) haben zu schweren Anomalien der Leber- und/oder Nierenfunktion geführt. Es ist nicht geklärt, ob ein

angemessenes Hydratationsprogramm die Wirkungen auf die Nierenfunktion bewältigen kann. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung ist in Gegenwart mäßiger bis schwerer Veränderungen der Nieren- oder Leberfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Die Häufigkeit und Schwere einer Nephrotoxizität kann bei Patienten, die vor einer Carboplatin-Behandlung eine beeinträchtigte Nierenfunktion haben, ansteigen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist bei Patienten, die als Folge einer Cisplatin-Behandlung im Vorfeld eine Nephrotoxizität erlitten, wahrscheinlicher. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Wirkung von Carboplatin auf das blutbildende 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). Wenngleich keine klinischen Beweise für eine verstärkte Nephrotoxizität angesammelt wurden, wird empfohlen, Carboplatin nicht mit Aminoglykosiden oder sonstigen nephrotoxischen Verbindungen zu kombinieren (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Neurotoxizität

Neurologische Bewertungen und eine Prüfung des Hörvermögens sollten, besonders bei Patienten, die hoch dosiertes Carboplatin erhalten, regelmäßig durchgeführt werden. Neurotoxizität wie Parästhesie, verminderte Sehnenreflexe und Ototoxizität sind bei Patienten über 65 Jahren und bei Patienten, die mit anderer Platintherapie sowie anderen ototoxischen Mitteln vorbehandelt wurden, wahrscheinlicher.

Über Sehstörungen, darunter Sehverlust, wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach Anwendung von Carboplatin zur Injektion 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.

Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Bei Patienten die in einer Kombinations-Chemotherapie mit Carboplatin behandelt wurden ist über Fälle eines reversiblen



posterioren Leukenzephalopathie-Syndroms (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).

Tumorlysesyndrom (TLS)

In den Erfahrungen nach der Markteinführung wurde das Tumorlysesyndrom (TLS) bei Patienten nach der Anwendung von Carboplatin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika berichtet. Patienten mit hohem Risiko eines TLS, z. B. Patienten mit hoher Proliferationsrate, starker Tumorlast und starker Empfindlichkeit für zytotoxische Wirkstoffe müssen eng überwacht werden, und es müssen entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Anwendung bei 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).

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 Vakzine vermindert sein.

Es liegen keine Untersuchungen über das karzinogene Potenzial von Carboplatin vor. Für Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität wurde

jedoch über karzinogene Wirkungen berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Carboplatin kann Übelkeit und Erbrechen verursachen. Es wurde berichtet, dass eine Prämedikation mit Antiemetika zur Reduzierung der Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen nützlich sein kann.

Aluminiumhaltige Geräte sollten bei der Zubereitung und Verabreichung von Carboplatin nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten

- Ciclosporin (und durch Extrapolation auch Tacrolimus und Sirolimus): Übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation.
- Aminoglykoside: Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin und Aminoglykosid-Antibiotika ist wegen der kumulativen Nephro- und Ototoxizität insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten Vorsicht geboten.

- Schleifendiuretika: Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin und Schleifendiuretika ist wegen der kumulativen Nephro- und Ototoxizität Vorsicht geboten.
- Chelatbildner: Die gleichzeitige Gabe von Carboplatin und Chelatbildnern sollte vermieden werden, da dies theoretisch zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von Carboplatin führen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Carboplatin zur Injektion kann den Fetus schädigen, wenn es in der Schwangerschaft angewendet wird. Carboplatin zur Injektion wirkte bei Ratten, welche das Arzneimittel während der Organogenese erhielten, nachweislich embryotoxisch und teratogen. Bei Schwangeren wurden keine kontrollierten Studien durchgeführt. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, muss die Patientin über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, den Eintritt einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Fertilität

Bei Patienten, die eine antineoplastische Therapie erhalten, kann es zur Gonadensuppression mit Amenorrhö bzw. Azospermie kommen. Diese Effekte scheinen mit der Dosis und der Therapiedauer zusammenzuhängen und können irreversibel sein. Die Vorhersage des Ausmaßes der Einschränkung der Hoden- bzw. Ovarialfunktion wird durch die häufige Anwendung von Kombinationen mehrerer antineoplastischer Substanzen erschwert, wodurch die Beurteilung der Wirkungen der Einzelsubstanzen schwierig wird.

Männlichen Patienten im geschlechtsreifen Alter, die mit Carboplatin behandelt werden, wird empfohlen, während und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Kind zu zeugen, und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit nach der Therapie mit Carboplatin über eine Konservierung der Samenflüssigkeit beraten zu lassen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Wenn die Behandlung während der Stillzeit erforderlich wird, muss abgestillt 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 die



Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Terminus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
	Nicht bekannt	Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Behandlungsbedingtes Zweitmalignom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Blutung*
	Selten	Febrile Neutropenie
	Nicht bekannt	Hämolytisch-urämisches Syndrom, Knochenmarkversagen
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktion
	Selten	Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock, Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyperurikämie
	Selten	Hyponatriämie, Anorexie
	Nicht bekannt	Dehydratation, Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie, Parästhesie, verminderte tiefe Sehnenreflexe, sensorische Störung, Dysgeusie
	Sehr selten	Apoplexie*
	Nicht bekannt	reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörung, seltene Fälle von Sehverlust
	Selten	Optikusneuritis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr häufig	Subklinische Verminderung der Hörschärfe, bestehend aus durch Audiogramm ermittelte Hörstörungen im Hochfrequenzbereich (4.000-8.000 Hz)
	Häufig	Tinnitus, Ototoxizität
Herzkrankungen	Häufig	Herzkreislauferkrankungen*
	Sehr selten	Herzversagen*
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	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
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Schwere Leberfunktionsstörung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hauterkrankung, Urtikaria, Hautausschlag, Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Skelettmuskulaturerkrankung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Erkrankung des Urogenitaltrakts
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Grippeartiges Syndrom
	Gelegentlich	Fieber und Schüttelfrost ohne Anhalt für eine Infektion, 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 Apoplexie zusammen.



Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Carboplatin kann jedoch Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen und Ototoxizität verursachen; daher sind die Patienten vor dem möglichen Einfluss dieser Ereignisse auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu warnen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben der berichteten Nebenwirkungen basieren auf dem kumulativen Datenbestand von 1.893 Patienten, die Carboplatin zur Injektion als Einzelsubstanz erhielten, sowie auf Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen.

Die Auflistung erfolgt nach Systemorganklasse, MedDRA „Preferred Term“ und Häufigkeit unter Verwendung folgender Häufigkeitskategorien:

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, Seite 4)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Myelosuppression ist die dosislimitierende Toxizität von Carboplatin zur Injektion. 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 zur Injektion 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 zur Injektion 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 Anämieinzidenz steigt mit zunehmender Exposition gegenüber Carboplatin zur Injektion 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 zur Injektion 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 zur Injektion behandelten Patienten auf. Bei Patienten über 65 Jahren und mit Cisplatin vorbehandelten Patienten sowie bei Patienten, die längerfristig mit Carboplatin zur Injektion 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 zur Injektion in Kombination erhalten, erhöht zu sein. Dies kann auch mit einer längeren kumulativen Exposition zusammenhängen.

Ototoxizität

Höreinußen 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 zur Injektion 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 zur

Injektion 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 zur Injektion zu einer Abnahme der Kreatinin-Clearance.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Beginn der Carboplatin-Behandlung kann die Nephrotoxizität häufiger und ausgeprägter sein. Ungeklärt ist, ob eine solche Wirkung durch entsprechende Bewässerungsprogramme behoben werden kann, jedoch muss bei mäßiger Nierenfunktionsstörung oder schwerer Nierenfunktionsstörung die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

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.

Lebererkrankungen

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 zur Injektion und eine autologe Knochenmarkstransplantation erhielten, kam es zu starken Anstiegen von Leberfunktionswerten. Fälle einer akuten, fulminanten Leberzellnekrose traten nach hoch dosierter Carboplatingabe auf.

Allergische Reaktionen

Anaphylaktoide Reaktionen, in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf, können innerhalb von Minuten nach Injektion des Arzneimittels auftreten: Gesichtssödem, Dyspnoe, Tachykardie, niedriger Blutdruck, 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 wurde berichtet.

Fälle von Hypertonie wurden berichtet.

Lokale Reaktionen

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

Symptome einer Überdosierung

In Phase-I-Studien wurde Carboplatin bei einer Dosierung von bis zu 1.600 mg/m² i.v. pro Kurs verabreicht. Bei dieser Dosierung wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet. Der Nadir für Granulozyten, Thrombozyten und Hämoglobin wurde zwischen den Tagen 9-25 (median: 12-17 Tage) beobachtet. Die Granulozyten hatten Werte von $\geq 500/\mu\text{l}$ nach 8-14 (median: 11) Tagen erreicht und die Thrombozyten Werte von $\geq 25.000/\mu\text{l}$ nach 3-8 (median: 7) Tagen.

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 der Mehrzahl der Fälle vorübergehend und reversibel.

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Carboplatin. Die erwarteten Komplikationen einer Überdosierung würden sowohl von der Myelosuppression als auch von der Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion sowie der Hör-

funktion abhängen. Eine Knochenmarkstransplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) können wirksame Maßnahmen bei der Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen sein. Die Anwendung von höheren, als den empfohlenen, Dosierungen von Carboplatin zur Injektion wurde mit Sehverlust in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4)

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, platinhaltige Verbindungen
ATC-Code: L01XA02

Carboplatin ist ein antineoplastischer Wirkstoff. Seine Aktivität gegen verschiedene murine und humane Zell-Linien wurde bewiesen. Ungeachtet des Ortes ihrer Ansiedelung weist Carboplatin eine vergleichbare Aktivität wie Cisplatin gegen ein breites Spektrum von Tumoren auf.

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

Pädiatrische Patienten: Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurden nicht bewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Wiederholte Dosierungen während 4 aufeinanderfolgenden Tagen riefen keine Platinakkumulation im Plasma hervor. Nach der Verabreichung von Carboplatin berichtete Werte für die terminale Eliminationshalbwertszeit von freiem, ultrafiltrierbarem Platin und Carboplatin beim Menschen betragen etwa 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 beträgt 24 Stunden. Innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung sind ungefähr 87 % des Platins im Plasma an Proteine gebunden.

Carboplatin wird primär mit dem Urin ausgeschieden, mit Wiederfindung von ungefähr 70 % des verabreichten Platins innerhalb von 24 Stunden. Der überwiegende Anteil des Arzneimittels wird in den 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.

Berichten zufolge schwankt die Carboplatin-Clearance bei pädiatrischen Patienten um das 3- bis 4fache. Literaturdaten legen für Erwachsene nahe, dass die Nierenfunktion zu den Schwankungen bei der Carboplatin-Clearance beitragen könnte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Carboplatin hat sich bei der Ratte als embryotoxisch und teratogen erwiesen. Es ist *in vivo* und *in vitro* mutagen. Auch wenn keine Untersuchungen zum karzinogenen Potenzial von Carboplatin durchgeführt wurden, wurde für Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen und mit ähnlicher Mutagenität über karzinogene Wirkungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel sollte nicht mit anderen Arzneimitteln, außer den in Abschnitt 6.6 genannten, gemischt werden.

Carboplatin kann mit Aluminium reagieren und schwarze Ausfällungen bilden. Injektionsnadeln, Spritzen, Katheter oder Infusionsbestecke, die Aluminium-haltige Bestandteile enthalten, die mit Carboplatin in Berührung kommen könnten, sollten nicht für die Zubereitung oder Verabreichung von Carboplatin verwendet werden. Ausfällung kann zu einer herabgesetzten antineoplastischen Wirksamkeit führen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 18 Monate

Nach Verdünnung: 8 Stunden

Chemisch-physikalische Stabilität nach Zubereitung wurde für 8 Stunden bei 25 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, liegen Aufbewahrungszeit und -bedingungen der zubereiteten Infusionslösung in der Verantwortung des Anwenders und sollten eine Frist von 24 Stunden



bei 2-8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach Verdünnung: Nicht über 25 °C lagern

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminiumkappe mit orangefarbener Polypropylenscheibe.

Die Durchstechflaschen werden mit oder ohne Schutzfolie verpackt.

Packungsgrößen

1x5 ml, 1x15 ml, 1x45 ml und 1x60 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist zur Einmalgabe bestimmt.

Kontamination

Im Falle des Kontakts von Carboplatin HEXAL mit den Augen oder der Haut, muss die betroffene Stelle großzügig mit Wasser oder normaler Kochsalzlösung gereinigt werden. Eine sanfte Creme kann genommen werden um vorübergehend brennende Hautpartien zu behandeln. Wenn die Augen betroffen sind, sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Entsorgung

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

Verdünnung

Das Produkt muss vor der Anwendung mit 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml verdünnt werden.

Die folgenden Richtlinien zur sicheren Handhabung von Platinverbindungen sollten beachtet werden:

1. Carboplatin HEXAL sollte nur von auf die Handhabung von chemotherapeutischen

Stoffen geschultem Personal für die Anwendung zubereitet werden.

2. Die Zubereitung sollte nur in dafür ausgewiesenen Bereichen durchgeführt werden.
3. Adäquate Schutzhandschuhe müssen getragen werden.
4. Es müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden um den Kontakt mit den Augen zu vermeiden. Sollte es dennoch zu einem Kontakt mit den Augen kommen müssen diese mit reichlich Wasser und/oder Kochsalzlösung gespült werden.
5. Schwangere sollten von dem Umgang mit zytotoxischen Stoffen ausgeschlossen werden.
6. Bei der Entsorgung der zur Rekonstitution von zytotoxischen Arzneimitteln genutzten Utensilien, wie Spritzen, Nadeln etc., sind adäquate Sicherheits- und Vorsorgemaßnahmen zu treffen. Überschussmaterial und Altmüll können entsorgt werden, indem sie in 2fach versiegelten Polyethylenbeuteln verpackt und bei 1.000 °C verbrannt werden. Flüssiger Abfall kann mit viel Wasser weggespült werden.
7. Die Arbeitsfläche sollte mit durch Plastik gesicherten Einwegsaugtüchern bedeckt werden.
8. Auf allen Spritzen und Sets sollte ein Luer-Lock genutzt werden. Große Bohrnadeln werden empfohlen, um den Druck und die Möglichkeit der Aerosolbildung zu minimieren. Die Aerosolbildung kann ebenfalls durch den Gebrauch einer belüfteten Nadel reduziert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

70328.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 08. September 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 16. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig