

1. Bezeichnung des Arzneimittels

CARBO-cell® 10 mg/ml Infusionslösung, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Carboplatin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Carboplatin.

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

1 Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 150 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 45 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 450 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 60 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 600 mg Carboplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

CARBO-cell® ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender maligner Tumore angezeigt:

- epitheliale Ovarialkarzinome
- kleinzellige Bronchialkarzinome
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereichs
- Zervixkarzinome, bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Carboplatin-Dosierung bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt 400 mg Carboplatin/m² als intravenöse Einzeldosis, die als Kurzzeitinfusion (15 bis 60 min) verabreicht wird. Die Therapiekurse sollten nicht früher als in 4wöchigen Abständen wiederholt werden, wenn die Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ und die Leukozytenzahl $\geq 4.000/\mu\text{l}$ betragen. Bei Patienten mit Risikofaktoren wie vorangegangener knochenmarksuppressiver Behandlung und/oder Strahlentherapie und niedrigem Aktivitätsstatus (ECOG-Zubrod 2–4 oder Karnofsky unter 80) wird eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20–25% empfohlen. Für zukünftige Dosisanpassungen wird eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs durch wöchentliche Blutbilder während der initialen Behandlungskurse mit Carboplatin empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit einer Kreatininclearance von $< 60 \text{ ml/min}$ sind einem erhöhten Risiko einer Knochenmarksuppression ausgesetzt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist zur optimalen Anwendung von

Carboplatin eine angemessene Dosisanpassung und eine engmaschige Kontrolle sowohl des hämatologischen Nadirs als auch der Nierenfunktion erforderlich.

Bei einer glomerulären Filtrationsrate von 30–59 ml/min sollte Carboplatin in Abhängigkeit vom Ausgangswert der Thrombozyten in folgender Dosierung verabreicht werden:

Thrombozyten-Ausgangswerte	Dosierung Carboplatin
$> 200.000/\mu\text{l}$	450 mg Gesamtdosis
100.000–200.000/ μl	300 mg Gesamtdosis

Bei einer glomerulären Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min}$ darf CARBO-cell® nicht mehr angewendet werden.

Dosierungsempfehlung nach AUC

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

Formel nach Calvert:

$$\text{Gesamtdosis (mg)} = (\text{angestrebter AUC-Wert}^*) \times (\text{GFR} + 25)$$

Hinweis:

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

Siehe Tabelle unten

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

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/ Cyclophosphamid/Cisplatin
- Kombinationstherapie mit 5 oder mehr Wirkstoffen
- Strahlentherapie $\geq 4.500 \text{ rad}$, fokussiert auf ein Feld von $20 \times 20 \text{ cm}$ oder auf mehr als ein Feld.

Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte CARBO-cell® abgesetzt werden.

Kombinationstherapie

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

Kinder und Jugendliche

Für Kinder können derzeit keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden,

da bei diesen Patienten keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Ältere Patienten (älter als 65 Jahre)

Dosierungsanpassungen können während der ersten und bei den folgenden Therapiekursen, je nach dem körperlichen Allgemeinzustand des Patienten, erforderlich sein.

Art der Anwendung

Carboplatin darf nur intravenös angewendet werden.

Verdünnungen

Die Infusionslösung darf mit steriler 5%iger Glucoselösung oder steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml (500 mg/ml) verdünnt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere platinhaltige Verbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- vorbestehende schwere Einschränkung der Nierenfunktion (**Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$**), es sei denn, der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt nach Einschätzung von Arzt und Patient die Risiken,
- schwere Myelosuppression,
- blutende Tumore,
- gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5),
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Hämatologische Toxizität

Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind dosisabhängig und dosislimitierend. Periphere Blutbildkontrollen sollten während der Behandlung mit Carboplatin häufig und bei Toxizität bis zu deren Rückbildung erfolgen. Bei monotherapeutischer Anwendung von Carboplatin wird der Nadir im Median an Tag 21 und bei Anwendung von Carboplatin in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika an Tag 15 erreicht. Generell sollten monotherapeutische intermittierende Behandlungen mit Carboplatin erst dann wiederholt werden, wenn die Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen auf den jeweiligen Normalwert zurückgekehrt sind. Die Therapie sollte erst 4 Wochen nach der vorangegangenen Behandlung mit Carboplatin und/oder erst dann wiederholt werden, wenn die Neutrophilenzahl mindestens $2.000 \text{ Zellen/mm}^3$

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

und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

Anämie tritt häufig auf, ist kumulativ und erfordert sehr selten eine Transfusion. Hämolytische Anämie mit Vorliegen serologischer medikamentös induzierter Antikörper wurde bei mit Carboplatin behandelten Patienten berichtet. Dieses Ereignis kann tödlich sein.

Der Schweregrad der Myelosuppression ist bei vorbehandelten Patienten (insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin) und/oder bei eingeschränkter Nierenfunktion höher. Die initialen Carboplatin-Dosen sollten bei diesen Patientengruppen entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2), und die Wirkungen sollten durch häufige Blutbildkontrollen zwischen den Zyklen engmaschig überwacht werden. Die myelosuppressiven Wirkungen können zusätzlich zu einer begleitenden Chemotherapie auftreten. Bei Patienten mit schwerer und anhaltender Myelosuppression besteht ein hohes Risiko für infektiöse Komplikationen, die auch tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten derartiger Ereignisse ist die Carboplatin-Gabe zu unterbrechen und eine Dosisanpassung oder ein Absetzen in Erwägung zu ziehen. Eine Kombinationsbehandlung mit Carboplatin und anderen myelosuppressiv wirkenden Behandlungsformen muss hinsichtlich Dosierung und zeitlicher Abfolge sehr sorgfältig geplant werden, um additive Effekte zu minimieren.

Bei Patienten, bei denen es zu einer schweren Knochenmarkschädigung kommt, kann eine supportive Transfusionstherapie notwendig werden.

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

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Carboplatin darf nicht mehr verabreicht werden, wenn erste Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie auftreten, wie etwa ein rascher Abfall des Hämoglobinwertes bei gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhungen des Serum bilirubinwertes, des Serumkreatininwertes, des Harnstoffstickstoffwertes im Blut oder der LDH. Eine Niereninsuffizienz, die eine Dialysebehandlung erforderlich machen kann, ist nach Abbruch der Therapie möglicherweise nicht reversibel.

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. In manchen Fällen tödlich verlaufende Kreuzreaktionen wurden bei allen platinhaltigen Verbindungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die in der Vorgeschichte mit platinhaltigen Arzneimitteln behandelt wur-

den, ist das Risiko allergischer Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, erhöht.

Nephrotoxizität

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

Carboplatin kann zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Obwohl keine klinischen Befunde für eine Verstärkung der Nierentoxizität vorliegen, wird empfohlen, Carboplatin nicht mit Aminoglykosiden oder anderen nephrotoxischen Mitteln zu kombinieren.

Neurotoxizität

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

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

Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle des reversiblen posterioren Leukenzephalopathie-Syndroms (RPLS) wurden bei Patienten berichtet, die Carboplatin in einer Kombinationschemotherapie erhalten haben. Das RPLS ist eine seltene, sich rasch entwickelnde neurologische Erkrankung, die nach Abbruch der Behandlung reversibel ist, und bei der es zu Krampfanfällen, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Sehverlust und anderen visuellen und neurologischen Störungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). Eine Bestätigung der Diagnose des RPLS ist durch bildgebende Untersuchungen des Gehirns vorzunehmen, vorzugsweise durch MRT (Magnetresonanztomographie).

Lebervenenverschlusskrankheit

Fälle von Lebervenenverschlusskrankheit (Sinusobstruktionssyndrom) wurden berichtet, von denen einige tödlich waren. Patienten müssen auf Zeichen und Symptome einer auffälligen Leberfunktion oder portalen Hypertonie, die nicht offensichtlich die Folge von Lebermetastasen ist, überwacht werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

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

entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Dosierung von Carboplatin

Bei einigen Patienten-Untergruppen (z.B. Alter 40–59, BMI 20–25) besteht ein besonderes Risiko für eine Untertherapie, wenn zur Schätzung der GFR die Cockcroft-Gault-Formel herangezogen wird. Da eine genaue Schätzung der GFR für eine Therapie mit kurativer Intention entscheidend ist, sollte die GFR, wo immer dies machbar ist, in solchen Fällen vorzugsweise mithilfe eines Standardmessverfahrens bestimmt werden (Inulin, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-Iothalamat oder Iohexol).

Ältere 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 Dosis berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

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

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 Lebendvakzine sollte bei Patienten, die Carboplatin erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können appliziert werden; allerdings kann das Ansprechen auf solche Impfstoffe vermindert sein.

Carboplatin kann Übelkeit und Erbrechen verursachen. Durch Prämedikation mit Antiemetika und einer langsameren Arzneimitteldosis soll nach Berichten die Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen vermindert werden.

Es liegen keine Untersuchungen über das karzinogene Potential von Carboplatin vor. Für Verbindungen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität wurden aber kanzerogene Wirkungen berichtet.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Verwendung von CARBO-cell® mit anderen das Knochenmark hemmenden Substanzen kann die Wirkung von CARBO-cell® und/oder der zusätzlich verordneten Arzneimittel auf das Knochenmark verstärkt werden.

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

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Gelbfieberimpfstoffe: 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 Lymphproliferation.
- Nephrotoxische oder ototoxische Substanzen, z.B.:
 - Aminoglykoside: Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin und Aminoglykosidantibiotika 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.
- Die gleichzeitige Gabe von Carboplatin und Chelatbildnern sollte vermieden werden, da dies theoretisch zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von Carboplatin führen kann. In tierexperimentellen Studien und in der klinischen Anwendung wurde die antineoplastische Wirkung von Carboplatin durch Diethyldithiocarbamat allerdings nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Carboplatin kann den Fetus schädigen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Carboplatin wirkte bei Ratten, welche das Arzneimittel während der Organogenese erhielten, nachweislich embryotoxisch und teratogen. Bei Schwangereen 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 müssen während und 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die Muttermilch übergeht. Das Stillen soll während der Behandlung mit CARBO-cell® unterbrochen werden.

Fertilität

Bei Patienten, die eine antineoplastische Therapie erhalten, kann es zur Gonadensuppression mit Amenorrhoe 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. Carboplatin ist genotoxisch. Aus diesem Grund wird Männern im geschlechtsreifen Alter, die mit Carboplatin behandelt werden, empfohlen, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Carboplatin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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 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 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, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Myelosuppression ist die dosislimitierende Toxizität von Carboplatin. Bei Patienten mit normalen Ausgangswerten kommt es bei 25% der Patienten zu Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen unter 50.000/mm³, bei 18% der Patienten zu Neutropenie mit Granulozytenzahlen unter 1.000/mm³ und bei 14% der Patienten zu Leukopenie mit Leukozytenzahlen unter 2.000/mm³. Der Nadir wird in der Regel an Tag 21 erreicht. Myelosuppression kann bei Kombination von Carboplatin mit weiteren myelosuppressiv wirkenden Substanzen oder Behandlungsformen verstärkt auftreten.

Die Knochenmarktoxizität verläuft bei vorbehandelten Patienten schwerer, insbesondere bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patienten mit schlechtem Performance-Status kam es ebenfalls verstärkt zu Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Effekte sind zwar in der Regel reversibel, führten jedoch bei 4% bzw. 5% der mit Carboplatin behandelten Patienten zu infektiösen bzw. hämorrhagischen Komplikationen. Diese Komplikationen führten bei weniger als 1% der Patienten zum Tode.

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Terminus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
	Nicht bekannt	Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr selten	Akute Promyelozytenleukämie
	Nicht bekannt	Behandlungsbedingtes Zweitmalignom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Blutung*
	Nicht bekannt	Knochenmarkversagen, febrile Neutropenie, hämolytischurämisches Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit (z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Fieber ohne ersichtliche Ursache oder Pruritus), anaphylaktoide Reaktion (Angioödem, Gesichtssödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Hyponatriämie, Tumorlysesyndrom

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Terminus
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie, Parästhesie, verminderte tiefe Sehnenreflexe, sensorische Störung, Dysgeusie
	Nicht bekannt	Apoplexie*, reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörung
	Selten	Sehverlust
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität
Herzkrankungen	Häufig	Herzkreislauferkrankung*
	Nicht bekannt	Herzversagen*
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Erkrankung der Atemwege, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Durchfall, Obstipation, Schleimhauterkrankung
	Nicht bekannt	Stomatitis, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Schwere Leberfunktionsstörung (einschließlich akuter Lebernekrose)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hauterkrankung
	Nicht bekannt	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	Häufig	Asthenie
	Gelegentlich	Fieber und Schüttelfrost ohne Anhalt für eine Infektion
	Nicht bekannt	Nekrose an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Extravasation an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	Renale Kreatinin-Clearance vermindert, Harnstoff im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leberfunktionswert pathologisch, Natrium im Blut erniedrigt, Kalium im Blut erniedrigt, Calcium im Blut erniedrigt, Magnesium im Blut erniedrigt
	Häufig	Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 Erbrechen tritt bei 65% der Patienten auf, von denen ein Drittel unter schwerem Erbrechen leidet. Übelkeit tritt bei weiteren 15% auf. Vorbehandelte Patienten (insbesondere mit Cisplatin vorbehandelte Patienten) scheinen für Erbrechen anfälliger zu sein. Diese Wirkungen klingen für gewöhnlich innerhalb von 24 Stunden nach Behand-

lung wieder ab und können im Allgemeinen mit Antiemetika wirksam behandelt oder verhindert werden. Erbrechen tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit auf, wenn Carboplatin in Kombination mit anderen emetogenen Substanzen angewendet wird.

Die übrigen gastrointestinalen Beschwerden entsprechen Schmerzen bei 8% der Patienten, Durchfall und Obstipation bei 6% der Patienten.

Erkrankungen des Nervensystems
 Periphere Neuropathien (vorwiegend Parästhesien und verminderte tiefe Sehnenreflexe)

traten bei 4% der mit Carboplatin behandelten Patienten auf. Bei Patienten über 65 Jahren und mit Cisplatin vorbehandelten Patienten sowie bei Patienten, die längerfristig mit Carboplatin behandelt werden, scheint ein erhöhtes Risiko zu bestehen. Bei Beginn der Behandlung mit Carboplatin bereits bestehende Parästhesien, insbesondere als Folge einer vorangegangenen Cisplatin-Behandlung, können während der Carboplatin-Behandlung fortbestehen oder sich verschlechtern.

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

Zentralnervöse Symptome wurden gelegentlich berichtet, sie scheinen jedoch häufig auf eine gleichzeitige antiemetische Therapie zurückgeführt zu werden.

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

Augenerkrankungen

Vorübergehende Sehstörungen, manchmal einschließlich vorübergehenden Sehverlusts, wurden im Zusammenhang mit einer Platin-Behandlung berichtet. Dies steht meist mit einer Hochdosisbehandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Zusammenhang.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Höreininbußen 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. Nur 1% der Patienten zeigen klinische Symptome, meist in Form von Tinnitus.

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

Bei Kindern bzw. Jugendlichen, die in Kombination mit anderen ototoxischen Substanzen höhere Carboplatin-Dosen als empfohlen erhielten, wurde über klinisch relevante Einbußen der Hörschärfe berichtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei Patienten, die Carboplatin erhalten ist die Nephrotoxizität in der Regel weder dosislimitierend noch sind präventive Maßnahmen wie Rehydrierungsmaßnahmen und forcierte Diurese erforderlich. Jedoch können die Harnstoffspiegel im Blut und die Kreatininspiegel im Serum ansteigen. Eine eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min, kann ebenfalls auftreten. 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 Rehydrierungsmaßnahmen behoben werden kann, jedoch muss bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–59 ml/min) die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen

werden. Bei einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min ist Carboplatin kontraindiziert.

Bei Gabe in üblichen Dosen wurde nur gelegentlich über die Entwicklung von Abweichungen der Nierenfunktion berichtet, obwohl Carboplatin ohne Rehydrierungsmaßnahmen und/oder forcierte Diurese angewendet wurde. Erhöhte Werte des Serumkreatinins treten bei 6% der Patienten, erhöhte Blutwerte des Harnstoff-Stickstoff-Spiegels bei 14% und der Harnsäurekonzentration bei 5% der Patienten auf. Diese Anstiege sind in der Regel geringfügig und bei etwa der Hälfte der Patienten reversibel. Die Kreatinin-Clearance hat sich bei Patienten, die Carboplatin erhalten, als der Nierenfunktionsparameter mit der höchsten Sensitivität erwiesen. Bei 27% der Patienten mit einem Ausgangswert von 60 ml/min oder mehr kommt es unter der Behandlung mit Carboplatin zu einer Abnahme der Kreatinin-Clearance.

Untersuchungen

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Veränderungen der Leberfunktion wurden bei Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet, darunter ein Anstieg des Gesamtbilirubins bei 5%, der SGOT bei 15% und der alkalischen Phosphatase bei 24% der Patienten. Diese Veränderungen waren in der Regel geringfügig und bei etwa der Hälfte der Patienten reversibel.

In einer kleineren Fallreihe von Patienten, die sehr hohe Dosierungen von Carboplatin und eine autologe Knochenmarktransplantation erhielten, kam es zu starken Anstiegen von Leberfunktionswerten.

Fälle einer akuten, fulminanten Leberzellekrose traten nach hochdosierter Carboplatin-gabe auf.

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen auf Carboplatin wurden bei weniger als 2% der Patienten berichtet, z.B. Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Fieber ohne erkennbare Ursache oder Pruritus.

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

Sonstige Nebenwirkungen

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

Über das Auftreten einer akuten Promyelozytenleukämie 6 Jahre nach einer Monotherapie mit Carboplatin und vorausgegangener Strahlentherapie wurde berichtet.

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

In Einzelfällen kam es zum hämolytisch-urämischem Syndrom.

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

Fälle von Hypertonie wurden berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

In Phase-I-Studien wurde Carboplatin intravenös in Dosierungen von bis zu 1600 mg/m² pro Kurs 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, schwere Infektionen. Die Hörstörungen waren meist vorübergehend und reversibel. Die Anwendung von höheren als den empfohlenen Dosierungen von Carboplatin ging mit Sehverlust einher (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung einer Überdosierung

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, platinhaltige Verbindungen

ATC-Code: L01XA02

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Symptome nach mehrmaliger Gabe im Tierversuch bestehen in Myelosuppression, gastrointestinalen Blutungen und Nekrosen, Erbrechen und Reduktion des Körpergewichts, Anstieg der Leberenzyme und des Blutharnstickstoffs, Schädigungen der Nieren, leichter Ototoxizität und Depression des Immunsystems.

Carboplatin ruft zytogenetische Effekte hervor, die neben der bestehenden mutagenen Wirkung eine kanzerogene Wirkung vermuten lassen. Eine Langzeitstudie zur Prüfung der Kanzerogenität liegt nicht vor.

Carboplatin ruft eine dosisabhängige Toxizität für Mutter und Fetus hervor und erhöht beim Fetus das Vorkommen von Veränderungen des Skeletts und innerer Organe. Bei höheren Dosen kommt es zu spontanen Aborten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Obwohl Carboplatin ein relativ stabiler Komplex ist, sollte es nicht mit aluminiumhaltigen

Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden, da theoretisch seine antineoplastische Wirkung hierdurch herabgesetzt werden kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Zubereitung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Infusionslösung (Konzentration 0,5 mg/ml Carboplatin) nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung wurde bei Lagerung für 24 Stunden bei Raumtemperatur (+25 °C) nachgewiesen und nach Verdünnung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung bei Lagerung für 8 Stunden bei Raumtemperatur (+25 °C) oder im Kühlschrank (+2 °C bis +8 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch Reste verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen. Farblose Glas-Vials, Glastyp I mit Brombutyl-Gummistopfen und Chlorbutylstopfen (West 1241 PH 4104–40, teflonkaschiert) und Aluminiumsiegel mit farbigen Flip-off-Kappen

Packungen mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beim Umgang mit CARBO-cell® sollten, wie bei allen gleichartigen zytotoxisch wirksamen Substanzen, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden (Haut- und Schleimhautkontakte sind zu vermeiden).

Hinweise zur Beseitigung des nicht verwendeten Arzneimittels:

Nicht verwendete CARBO-cell® und alle Materialien, die mit CARBO-cell® in Kontakt gekommen sind, müssen gemäß den geltenden Richtlinien für zytostatische Substanzen sachgerecht entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
 Stadastraße 2 – 18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummern

46297.00.00/450 mg
 46298.00.00/50 mg + 150 mg + 600 mg

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

450 mg

Datum der Erteilung der Zulassung:
 26. Februar 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 21. Juli 2008

50 mg + 150 mg + 600 mg

Datum der Erteilung der Zulassung:
 26. Februar 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 11. Juni 2013

10. Stand der Information

Mai 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin