1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml 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.
1 Durchstechflasche mit 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1000 mg Carboplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Carbomedac 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine klare, farblose bis gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carbomedac Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender maligner Tumore angewendet:

- epitheliale Ovarialkarzinome
  a) als Erstlinientherapie
  b) als Zweitlinientherapie, nachdem andere Therapien versagt haben.
- kleinzellige Bronchialkarzinome

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Carboplatin-Dosis für nicht vorbehandelte Erwachsene mit normaler Nierenfunktion beträgt 400 mg/m² als intravenöse Einzeldosis, gegeben als Infusion über 15 bis 60 Minuten. Alternativ kann die Dosierung nach der Formel von Calvert berechnet werden:
Dosis (mg) = angestrebter AUC-Wert (mg/ml × min) × [GFR ml/min + 25]

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

Achtung: Mit der Formel nach Calvert wird die Gesamtdosis von Carboplatin in mg berechnet, nicht in mg/m².

Bei intensiv vorbehandelten Patienten, die bereits mit folgenden Therapieregimen behandelt wurden, sollte die Formel nach Calvert nicht verwendet werden:

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

Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver (fortschreitender) Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte die Behandlung mit Carboplatin abgesetzt werden.

Die Behandlung sollte erst vier Wochen nach der vorherigen Carboplatin-Behandlung wiederholt werden und/oder wenn die Neutrophilenzahl mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ betragen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Risikofaktoren wie einer Vorbehandlung mit myelosuppressiv wirksamen Arzneimitteln (siehe auch Abschnitt 4.4) und deutlich herabgesetztem Allgemeinzustand (Grad 2–4 nach ECOG-Zubrod oder Karnofsky-Status unter 80) wird eine Reduktion 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.

Ältere Patienten
Abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten können Dosisanpassungen zu Beginn der Behandlung oder bei nachfolgenden Behandlungszyklen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Für die bestmögliche Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind entsprechende Dosisanpassungen erforderlich sowie eine häufige Kontrolle des Blutbildes und der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance von unter 60 ml/min ist das Risiko für eine schwere Myelosuppression erhöht. Die Häufigkeit schwerer Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie wurde mit den folgenden Dosisempfehlungen bei einem Wert von etwa 25 % aufrechterhalten:

Kreatininclearance-Ausgangswerte	Anfangsdosis (Tag 1)
41 – 59 ml/min	250 mg/m² i. v.
16 – 40 ml/min	200 mg/m² i. v.

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance von unter 30 ml/min ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen, bevor eine Therapie mit Carboplatin eingeleitet wird.

Zur Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit einer Kreatininclearance von 15 ml/min oder weniger liegen nicht genügend Daten vor, um eine Behandlungsempfehlung zu geben.

Alle vorstehenden Dosierungsempfehlungen gelten für den ersten Behandlungszyklus. Nachfolgende Dosen sind entsprechend der beim Patienten beobachteten Verträglichkeit und dem akzeptablen Ausmaß der Myelosuppression anzupassen.

Kombinationschemotherapie
Für die bestmögliche Anwendung von Carboplatin in Kombination mit anderen myelosuppressiv wirksamen Arzneimitteln ist die Carboplatin-Dosis dem jeweils angewendeten Behandlungsschema anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Für Kinder können derzeit keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da bei diesen Patienten noch nicht genügend Erfahrungen mit Carboplatin vorliegen.

Art der Anwendung
Carboplatin darf nur intravenös angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Verdünnung:

Dieses Arzneimittel kann mit 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung auf Konzentrationen von 0,4–2 mg/ml oder mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung auf Konzentrationen von 2 mg/ml verdünnt werden.

Carboplatin kann mit Aluminium in Wechselwirkung treten, sodass sich eine schwarze Ausfällung bildet. Nadeln, Spritzen, Katheter oder IV-Infusionssets, die Aluminiumteile enthalten, welche möglicherweise mit Carboplatin in Berührung kommen, sollten für die Zubereitung oder Verabreichung des Arzneimittels nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2.).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorbestehende schwere Einschränkung der Nierenfunktion **(Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)**, es sei denn, der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt nach Einschätzung von Arzt und Patient die Risiken (siehe Abschnitt 4.2).
- Schwere Myelosuppression.
- Blutende Tumore.
- Gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit schweren allergischen Reaktionen auf platinhaltige Bestandteile in der Anamnese.
- Anwendung in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin sollte nur von Ärzten in entsprechend ausgestatteten Behandlungszentren angewendet werden, die in der Anwendung chemotherapeutischer Krebs-

mittel erfahren sind. Es sollten Diagnose- und Behandlungseinrichtungen und -ausrüstung für das Management der Therapie und die Beherrschung eventueller Komplikationen bereitstehen. Blutbild sowie Nieren- und Leberfunktionswerte müssen regelmäßig bestimmt werden, und das Arzneimittel sollte bei pathologischer Knochenmarksuppression oder bei pathologischen Nieren- oder Leberfunktionswerten abgesetzt werden.

Hämatologische Toxizität

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

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, insbesondere Thrombozytopenie, 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.
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 Serumbilirubinwertes, des Serumkreatininwertes, des Harnstoff-Stickstoffwertes 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).
Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fortschreiten zu einem Kounis-Syndrom berichtet (akuter allergischer Koronararterienspasmus mit möglichem Myokardinfarkt in der Folge, siehe Abschnitt 4.8).

Nephrotoxizität

Inzidenz und Schweregrad einer Nephrotoxizität können bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor einer Behandlung mit Carboplatin erhöht sein. Es ist nicht geklärt, ob sich ein solcher Effekt durch eine entsprechende Hydratation möglicherweise beseitigen lässt, aber bei Vorhandensein einer mäßigen Veränderung der Nierenfunktion ist eine Dosisreduzierung oder ein Abbruch der Therapie erforderlich.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Wirkung von Carboplatin auf das hämatopoetische System ausgeprägter und länger anhaltend als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. In dieser Risikogruppe muss die Behandlung mit Carboplatin mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Neurotoxizität

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

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

Gastrointestinale Wirkungen

Carboplatin induziert Erbrechen (Emesis). Inzidenz und Schweregrad des Erbrechens lassen sich durch eine Vorbehandlung mit Antiemetika oder durch die kontinuierliche Infusion von Carboplatin über einen Zeitraum von 24 Stunden oder durch Infusion separater Dosen über einen Zeitraum von 5 Tagen anstelle der Gabe in Form einer Einzeldosis möglicherweise reduzieren. Selektive Antagonisten von Serotonin-Rezeptoren des Typs 3 (5-HT3), wie z. B. Ondansetron, oder substituierte Benzamide (z. B. Metoclopramid) können besonders wirksame Antiemetika sein, und eine entsprechende Kombinationstherapie kann bei Patienten mit hartnäckigen oder schweren emetischen Wirkungen in Erwägung gezogen werden.

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 Cockroft-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 Standard-Messverfahrens bestimmt werden (Inulin, ^{51}Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ^{125}I-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).

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.

Das kanzerogene Potenzial von Carboplatin wurde nicht untersucht; es wurde jedoch berichtet, dass Stoffe mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität krebserregend sind.

Während und über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach der Behandlung sind entsprechende Maßnahmen zur Empfängnisverhütung zu ergreifen. Männer sollten während und über einen Zeitraum von mindestens 3 Monate nach der Behandlung ebenfalls Verhütungsmaßnahmen ergreifen, da Chromosomen in menschlichen Spermatozoen aufgrund des mutagenen Potenzials von Carboplatin zerstört werden könnten.
Wenn ein Kinderwunsch besteht, wird eine Beratung bezüglich einer Konservierung von Spermien vor Einleitung der Therapie empfohlen. Schwangere Frauen sollten die Handhabung von Carboplatin vermeiden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Carboplatin wird überwiegend in Kombination mit antineoplastischen Arzneimitteln mit ähnlichen zytotoxischen Wirkungen angewendet. Unter diesen Umständen kann eine additive Toxizität auftreten.
Wenn Carboplatin mit anderen Myelosuppressiva angewendet wird, kann die Wirkung von Carboplatin und/oder der zusätzlich verordneten Arzneimittel auf das Knochenmark verstärkt sein. Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit anderen nephrotoxischen Substanzen erhalten, besteht aufgrund der verminderten renalen Clearance von Carboplatin eine höhere Wahrscheinlichkeit einer ausgeprägteren und länger andauernden Knochenmarktoxizität.
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.
- Die Anwendung zusammen mit nephrotoxischen oder ototoxischen Arzneimitteln, wie z. B. Aminoglykosiden, Vancomyin, Capreomycin und Diuretika, wird nicht empfohlen, weil die gleichzeitige Anwendung aufgrund von durch Carboplatin induzierten Veränderungen der renalen Clearance dieser Mittel, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz, zu einer erhöhten oder verstärkten Toxizität führen könnte.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten

- Ciclosporin (und durch Extrapolation auch Tacrolimus und Sirolimus): Übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation.
- 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 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 müssen während und über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht vollständig geklärt, ob Carboplatin oder seine platinhaltigen Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender unerwünschter Wirkungen bei Säuglingen im Falle eines Übergangs in die Muttermilch muss das Stillen während der Behandlung mit Carboplatin jedoch unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Bei Patienten, die eine antineoplastische Therapie erhalten, kann es zur Gonadensuppression mit Amenorrhoe bzw. Azoospermie 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 über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten 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.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Carboplatin mit

den nachstehend aufgeführten Häufigkeiten beobachtet und gemeldet:

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 unten

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

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*
	Selten	Febrile Neutropenie, Sepsis/septischer Schock
	Nicht bekannt	Hämolytische Anämie (einschließlich mit tödlichem Ausgang), Knochenmarkversagen, hämolytisch-urämisches Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit (z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Fieber ohne ersichtliche Ursache oder Pruritus), anaphylaktoide Reaktion (Angioödem, Gesichtsödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Hyponatriämie, Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie, Parästhesie, verminderte tiefe Sehnenreflexe, sensorische Störung, Dysgeusie
	Gelegentlich	Zentralnervöse Symptome (oft im Zusammenhang mit Antiemetika)
	Nicht bekannt	Apoplexie*, reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS), Enzephalopathie
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörung
	Selten	Sehverlust
	Nicht bekannt	Optikusneuritis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität
Herzerkrankungen	Häufig	Herzkreislauferkrankung*
	Nicht bekannt	Herzversagen*, ischämische koronare Herzkrankheiten (z. B. Myokardinfarkt, Herzstillstand, Angina pectoris, myokardiale Ischämie), Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Erkrankung der Atemwege, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Durchfall, Obstipation, Schleimhauterkrankung
	Nicht bekannt	Stomatitis, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Schwere Leberfunktionsstörung (einschließlich akuter Lebernekrose)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hauterkrankung
	Selten	Exfoliative Dermatitis
	Nicht bekannt	Urtikaria, Hautausschlag, Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Skelettmuskulaturerkrankung
	Gelegentlich	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Nierenfunktionsbeeinträchtigung
	Häufig	Erkrankung des Urogenitaltrakts, Hyperurikämie
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.

Performance-Status kam es ebenfalls verstärkt zu Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Effekte sind zwar in der Regel reversibel, führten jedoch bei 4 % bzw. 5 % der mit Carboplatin behandelten Patienten zu infektiösen bzw. hämorrhagischen Komplikationen. Diese Komplikationen führten bei weniger als 1 % der Patienten zum Tode.

Anämie mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl wurde bei 15 % der Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet. Die Anämie-Inzidenz steigt mit zunehmender Exposition gegenüber Carboplatin an. Die Myelosuppression kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, umfangreicher vorheriger Behandlung, schlechtem Performance-Status sowie bei Patienten im Alter von über 65 Jahren schwerer ausfallen und länger andauern.

Bei maximal verträglichen Dosierungen von als Monotherapie verabreichtem Carboplatin tritt bei etwa einem Drittel der Patienten eine Thrombozytopenie mit einem Nadir-Wert der Thrombozyten von weniger als 50×10^9/l auf. Der Tiefststand wird in der Regel zwischen dem 14. und 21. Tag erreicht, wobei eine Erholung innerhalb von 35 Tagen nach Therapiebeginn eintritt.
Leukopenie tritt ebenfalls bei ca. 20 % der Patienten auf, aber eine entsprechende Erholung der Werte ab dem Tag des Nadirs (Tag 14 – 28) kann langsamer erfolgen und findet in der Regel innerhalb von 42 Tagen ab Therapiebeginn statt. Neutropenie mit Granulozytenzahlen von weniger als 1×10^9/l tritt bei ca. einem Fünftel der Patienten auf. Hämoglobinwerte von weniger als 9,5 mg/100 ml wurden bei 48 % der Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Lungenfibrose, die sich als Engegefühl in der Brust und Dyspnoe manifestiert. Dies sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine pulmonale Überempfindlichkeit ausgeschlossen ist.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

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

Erkrankungen des Nervensystems

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

Höreinbußen außerhalb des Sprachbereichs mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4.000 – 8.000 Hz) wurden mittels serieller audiometrischer Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 15 % gefunden. Über sehr seltene Fälle von Hypoakusis wurde berichtet. 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 Bewässerungsprogramme 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 Bewässerungsprogramme 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

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

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 Leberzellnekrose traten nach hochdosierter Carboplatingabe 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, Gesichtsödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus.

Sonstige Nebenwirkungen

Über akute Zweitmalignome 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-urämischen 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: http://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 ≥ 500/µl und die der Thrombozyten nach 3 – 8 Tagen (Median 7 Tage) wieder bei ≥ 25.000/µl. 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: Platinverbindungen, ATC-Code: L01X A02.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Carboplatin verfügt über ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin, d. h. es bewirkt vorwiegend eine Vernetzung zwischen DNS-Strängen und innerhalb eines DNS-Stranges selbst. Unabhängig vom Implantationsort wies Carboplatin eine mit Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit bei einer Vielzahl von Tumoren auf. 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.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die wiederholte Gabe über vier aufeinanderfolgende Tage führt zu keiner Kumulation von Platin im Plasma. Nach einer 1-stündigen Infusion (20 – 520 mg/m²) bauen sich die Plasmaspiegel von Gesamtplatin und ungebundenem (ultrafiltrierbarem) Platin nach einer Kinetik erster Ordnung in zwei Phasen ab.
Für ungebundenes Platin beträgt die Halbwertszeit in der anfänglichen Phase (t alpha) etwa 90 Minuten und die Halbwertszeit in der späteren Phase (t beta) etwa 6 Stunden. Sämtliches ungebundenes Platin liegt in den ersten 4 Stunden nach der Verabreichung in Form von Carboplatin vor. Die Proteinbindung von Carboplatin erreicht innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe etwa 87 %, obwohl während der ersten 4 Stunden nur bis zu 29 % der Dosis an Protein gebunden sind.

Elimination

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. Etwa 32 % einer verabreichten Carboplatin-Dosis werden unverändert ausgeschieden.
Gesamtkörper-Clearance und renale Clearance und von ultrafiltrierbarem Platin korrelieren mit der glomerulären Filtrationsrate, jedoch nicht mit der tubulären Sekretionsrate.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion sind aufgrund der veränderten Pharmakokinetik von Carboplatin möglicherweise Dosisanpassungen erforderlich.

Linearität/Nicht-Linearität

Beim Menschen bestehen nach intravenöser Gabe von Carboplatin lineare Zusammenhänge zwischen der Dosis und den Plasmakonzentrationen des gesamten und ungebundenen ultrafiltrierbaren Platins.

Die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve des Gesamtplatins weist außerdem einen linearen Zusammenhang mit der Dosis auf, wenn die Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min beträgt.

Kinder und Jugendliche

Nach Berichten kommt es bei Kindern zu einer Variation der Carboplatin-Clearance um das 3- bis 4-Fache. Veröffentlichte Daten legen für Erwachsene nahe, dass die Nierenfunktion zu den Schwankungen 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Carboplatin darf nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln gegeben werden, da Aluminium mit Carboplatin reagiert und Ausfällung verursachen kann, wodurch die antineoplastische Wirksamkeit herabgesetzt werden kann.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses und Zubereitung der gebrauchsfertigen Infusionslösung

Mit 50 mg/ml (5 %) Glucose-Infusionslösung zubereitete Lösungen sind für 72 Stunden bei Raumtemperatur und unter Lichtschutz physikalisch-chemisch stabil. Mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung zubereitete Lösungen sind für 24 Stunden bei 2 – 8 °C und unter Lichtschutz physikalisch-chemisch stabil. Es wird jedoch empfohlen, Infusionslösung, die mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung zubereitet wurde, unmittelbar nach Zubereitung zu verwenden.

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 sein denn, die Rekonstitution/Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit einer braunen Durchstechflasche aus Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen mit Fluorpolymer-Beschichtung und Bördelkappe aus Aluminium mit Kunststoffkappe.

Packungsgrößen:
Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml und 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Packungen mit 10 Durchstechflaschen mit 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml und 100 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Carboplatin handelt es sich um eine mutagene und potenziell karzinogene Substanz. Bei Zubereitung und Applikation sind die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Substanzen einzuhalten. Die Zubereitung muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung durch hierfür ausgebildetes Personal erfolgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland
Tel.: +49 -(0) 4103 8006-0
Fax: +49 -(0) 4103 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

39079.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Dezember 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt