

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Carboplat onkavis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml des Konzentrats 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, partikelfreie Lösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Carboplat onkavis Infusionslösung ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt:

- epitheliale Ovarialkarzinome
- kleinzellige Bronchialkarzinome
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches

Carboplatin ist zur palliativen Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carboplat onkavis darf nur intravenös verabreicht werden.

Vor Therapiebeginn und vor jedem Therapiekurs sollten Blutbild und Thrombozyten, Elektrolyte sowie Nieren- und Leberfunktion kontrolliert werden.

Die Lösung wird als i.v. Kurzzeitinfusion über 15–60 Minuten verabreicht.

Erwachsene

Nicht vorbehandelte Erwachsene mit normaler Nierenfunktion erhalten 400 mg Carboplatin/m² Körperoberfläche (KOF) als i.v. Kurzzeitinfusion (15–60 Minuten). Alternativ kann die Dosierung nach der Formel von Calvert (s. nächste Spalte) berechnet werden.

Die Behandlung mit Carboplatin in der Dosierung von 400 mg/m² KOF sollte nur bei normaler Funktion des blutbildenden Systems, der Nieren und des Nervensystems bzw. nach Normalisierung der Funktion dieser Organe durchgeführt bzw. wiederholt werden.

Die Therapiezyklen sollten nicht früher als in 4-wöchigen Abständen wiederholt werden und/oder wenn die Thrombozytenzahl mindestens 100.000/mm³ und die Zahl der

neutrophilen Granulozyten mindestens 2.000/mm³ betragen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren, wie vorangegangener Knochenmarksuppressiver Behandlung und/oder Strahlentherapie und niedrigem Aktivitätsstatus oder schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-Zubrod 2–4 oder Karnofsky unter 80), wird eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20–25 % empfohlen (300–320 mg Carboplatin/m² KOF).

Für zukünftige Dosisanpassungen wird eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs durch wöchentliche Blutbilder während der initialen Behandlungszyklen mit Carboplatin empfohlen.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren ist während des ersten und bei den nachfolgenden Therapiekursen die Anpassung der Carboplatin-Dosierung an den Allgemeinzustand erforderlich.

Kinder

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

Patienten mit eingeschränkter

Nierenfunktion

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min sind einem erhöhten Risiko einer Knochenmarksuppression ausgesetzt. Schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie wurde mit einer Häufigkeit von ca. 25 % bei folgenden Dosierungen beobachtet:

Baseline Creatinin Clearance	Initialdosis (Tag 1)
41–59 ml/min	250 mg/m ² i. v.
16–40 ml/min	200 mg/m ² i. v.

Es liegen unzureichende Daten für die Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance von 15 ml/min oder weniger vor, um eine Empfehlung für die Behandlung geben zu können.

Alle oben angeführten Dosierungsempfehlungen gelten für den initialen Behandlungszyklus. Die Dosierung der nachfolgenden Therapiezyklen sollte sich nach der Verträglichkeit und dem Grad der Myelosuppression richten.

Dosierung nach AUC (Area Under the Curve)

Alternativ zu obenstehend angegebener Initialdosis kann diese über folgende mathematische Formel berechnet werden, welche die Nierenfunktion mit einbezieht. Dadurch wird die Gefahr einer Über- oder Unterdosierung aufgrund individueller Unterschiede der Nierenfunktion reduziert.

Formel nach Calvert:

Gesamtdosis (mg) = (angestrebter AUC-Wert*) × (GFR {glomeruläre Filtrationsrate} + 25)

Hinweis:

Die Formel nach Calvert errechnet die Gesamtdosis in mg, daher Wert nicht in mg/m² KOF umrechnen.

Siehe Tabelle unten

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

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/Cyclophosphamid/Cisplatin
- Chemotherapie mit 5 oder mehr verschiedenen Wirkstoffen oder
- Strahlentherapie ≥ 4500 rad, fokussiert auf ein Feld von 20 × 20 cm oder auf mehr als ein Feld

Kombinationschemotherapie

In der Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkschädigenden Medikamenten ist die Carboplatin-Dosis dem jeweils angewendeten Behandlungsschema anzupassen.

Hinweise

Die durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) eines Erwachsenen beträgt 1,73 m². Aus den empfohlenen Dosierungen von 400 mg/m² KOF bzw. 300–320 mg/m² KOF resultieren somit mg-Mengen von 680 mg bzw. von 480–520 mg Carboplatin. Zum Erreichen dieser Mengen sollten die unterschiedlichen Stärken dieses Arzneimittels in geeigneter Weise kombiniert werden. Um überschüssige Restmengen soweit wie möglich zu vermeiden, sollten zur Feineinstellung der gewünschten Dosierung die niedrig dosierten Stärken mit 50 mg bzw. 150 mg Carboplatin verwendet werden.

Eine generelle zeitliche Begrenzung der Therapie mit Carboplat onkavis ist nicht vorgesehen. Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver (fortschreitender) Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Carboplat onkavis abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Carboplat onkavis darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Carboplatin und/oder andere Platinverbindungen
- schwerer vorbestehender Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min), es sei denn Arzt und Patient kommen zu dem Schluss, dass der

*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

Carboplat onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

onkovis

mögliche Nutzen das Risiko der Behandlung überwiegt

- bestehender schwerer Knochenmarksdepression
- blutenden Tumoren
- gleichzeitiger Gelbfieberimpfung (siehe Abschnitt 4.5)

Hinweise

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Wirkung von Carboplatin auf das blutbildende System ausgeprägter und länger anhaltend als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei dieser Risikogruppe muss die Therapie mit Carboplat onkovis mit besonderer Vorsicht erfolgen (s. Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumorthherapie erfahren sind. Das Blutbild, die Nieren- und die Leberfunktion müssen regelmäßig überprüft werden. Die Behandlung muss bei abnormer Knochenmarkdepression oder eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion abgebrochen werden.

Hämatologische Toxizität

Das Auftreten von Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie ist dosisabhängig und dosislimitierend. Eine engmaschige Kontrolle des peripheren Blutbilds wird während und nach der Behandlung mit Carboplatin empfohlen bis sich die Blutwerte normalisiert haben. Die mediane Zeitspanne bis zum Erreichen des Nadirs betrug bei Monotherapie 21 Tage und 15 Tage bei Kombinationstherapie. Generell sollten die Therapiekurse mit Carboplatin erst wiederholt werden, wenn sich die Zahl der Leukozyten, Neutrophilen und Blutplättchen normalisiert haben. Die Carboplatin-Zyklen sollten nicht häufiger als in 4-wöchigen Abständen wiederholt werden und/oder bis die Zahl der Neutrophilen mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Zahl der Thrombozyten mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

Anämie tritt häufig und kumulativ auf, erfordert aber sehr selten eine Bluttransfusion.

Eine hämolytische Anämie mit dem Auftreten Arzneimittel-induzierter Antikörper im Serum wurde bei mit Carboplatin behandelten Patienten berichtet. Diese kann tödlich sein.

Bei Patienten, die vorbehandelt wurden (speziell mit Cisplatin) und/oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, kann die Myelosuppression verstärkt sein. Die Initialdosis mit Carboplatin sollte bei dieser Patientengruppe reduziert werden (s. Abschnitt 4.2) und das Blutbild zwischen den Behandlungszyklen häufig überwacht werden. Eine Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkhemmenden Arzneimitteln muss hinsichtlich Dosierungsanpassungen und Zeitplan sorgfältig geplant werden, um additive Wirkungen auf das Knochenmark auf ein Minimum zu reduzieren.

Die myelosuppressive Wirkung kann sich mit derjenigen anderer Chemotherapeutika verstärken. Patienten mit einer schweren, andauernden Myelosuppression haben ein

hohes Risiko für Komplikationen in Zusammenhang mit Infektionen, einschließlich fataler Ausgänge (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte Carboplatin abgesetzt werden.

Akute Promyelozytenleukämie und Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/Akute myeloische Leukämie wurden Jahre nach Carboplatin-Therapie und anderen antineoplastischen Behandlungen beobachtet.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das hämolytische urämische Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Carboplatin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, wie z. B. rasch abfallender Hämoglobinspiegel mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung des Serum-Bilirubins, Serum-Kreatinins, Blut-Harnstoff-Stickstoffs oder Laktatdehydrogenasespiegels (LDH-Spiegel) abgesetzt werden. Ein Nierenversagen kann nach Absetzen der Therapie irreversibel sein und eine Dialyse erforderlich machen.

Allergische Reaktionen

Wie bei allen platinhaltigen Verbindungen wurden allergische Reaktionen beobachtet. Diese können sowohl bei Erstgabe als auch bei wiederholter Applikation während oder innerhalb weniger Minuten nach der Verabreichung der Infusion auftreten und bedürfen entsprechender symptomatischer Behandlungsmaßnahmen. In einem solchen Fall muss die Behandlung mit Carboplat onkovis abgebrochen werden. Bei Patienten, die in der Vorgeschichte mit platinhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden, ist das Risiko allergischer Reaktionen (Kreuzreaktionen) einschließlich Anaphylaxie, die manchmal tödlich verlaufen können, erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Die Patienten sollten bezüglich allergischer Reaktionen sorgfältig überwacht werden.

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fortschreiten zu einem Kounis-Syndrom berichtet (akuter allergischer Koronararterienspasmus mit möglichem Myokardinfarkt in der Folge, siehe Abschnitt 4.8).

Nierentoxizität

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

Kontrollen der Nierenfunktion sollten regelmäßig erfolgen.

Neurologische Toxizität

Neurotoxische Effekte, besonders bei Patienten über 65 Jahren und/oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt wurden, sind in der Regel leicht und auf Parästhesien und eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe beschränkt. Neurologische Untersuchungen sollten regelmäßig erfolgen.

Es wurde über Sehstörungen bis hin zum Verlust des Sehvermögens bei zu hohen Dosierungen von Carboplatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berichtet. Eine Verbesserung der Sehkraft bis hin zur vollständigen Wiederherstellung trat

innerhalb von Wochen nach Absetzen der hochdosierten Behandlung ein.

Reversibles Posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle eines Reversiblen Posterioren Leukoencephalopathie-Syndroms (RPLS) sind bei Patienten unter einer Kombinations-Chemotherapie mit Carboplatin berichtet worden. RPLS ist eine seltene, nach Absetzen der Therapie reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Störung, die mit Krampfanfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose des RPLS kann durch Darstellung des Gehirns mittels bildgebender Verfahren, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie) bestätigt werden.

Venookklusive Lebererkrankung

Fälle von hepatischer venookklusiver Erkrankung (sinusoidales Obstruktionssyndrom) wurden berichtet, einige davon tödlich. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer abnormalen Leberfunktion oder portalen Hypertension, die nicht offensichtlich Folge von Lebermetastasen sind, überwacht werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Nach Markteinführung wurde das Tumorlyse-Syndrom bei Patienten nach Behandlung mit Carboplatin allein oder in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Arzneimitteln berichtet. Patienten mit einem hohen TLS-Risiko, wie Patienten mit hoher proliferativer Rate, großer Tumorlast und großer Empfindlichkeit gegenüber zytotoxischen Substanzen, sollten engmaschig überwacht werden und geeignete Vorsichtsmaßnahmen sollten ergriffen werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Im Alter kann die Nierenfunktion eingeschränkt sein, dies sollte ggf. bei der Dosierung in Betracht gezogen werden (siehe unter 4.2 Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion).

In Studien, die eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid einschlossen, zeigten ältere Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, eher eine schwere Thrombozytopenie als jüngere Patienten.

Sonstiges

Es wurde über Hörschäden während der Carboplatin-Therapie berichtet. Die Ototoxizität kann bei Kindern ausgeprägter sein. Fälle von verzögert einsetzendem Hörverlust bei Kindern wurden berichtet. Deshalb wird empfohlen bei dieser Patientengruppe über einen längeren Zeitraum Hörtests durchzuführen.

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Vakzinen kann bei Patienten, deren Immunsystem durch Chemotherapie geschwächt ist, zu schweren oder tödlichen Infektionen führen. Impfungen mit Lebendimpfstoff sollten bei Patienten, die mit Carboplatin behandelt werden, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Vakzine können angewendet werden, jedoch kann die Wirkung dieser Vakzine vermindert sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen eines erhöhten Risikos von thrombotischen Ereignissen bei Tumorerkrankungen werden häufig Antikoagulanzen angewendet. Die hohen interindividuellen Schwankungen bei der Gerinnungsfähigkeit während der Erkrankung und die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen oralem Antikoagulan und der chemotherapeutischen Krebsbehandlung erfordern, falls die orale Behandlung des Patienten mit einem Antikoagulan für notwendig erachtet wird, eine häufigere Kontrolle des INR-Wertes.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Gelbfieber-Impfstoff: Risiko generalisierter tödlicher Reaktionen auf den Impfstoff (s. Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

- Attenuierte Lebendimpfstoffe (ausgenommen Gelbfieber): Risiko systemischer, möglicherweise tödlich verlaufender Erkrankungen (z. B. Infektionen). Das Risiko ist bei Patienten erhöht, die bereits wegen ihrer zugrunde liegenden Krankheit immunsupprimiert sind. Verwenden Sie inaktivierte Impfstoffe, falls vorhanden (Poliomyelitis).

Bei der Kombination von Carboplat onkovis mit knochenmarkschädigend wirkenden Substanzen kann die Wirkung von Carboplat onkovis und/oder der zusätzlich verordneten Medikamente auf das Knochenmark verstärkt werden.

Während der Therapie mit Carboplat onkovis kann durch die Verabreichung von nephro- und/oder ototoxisch wirkenden Arzneimitteln (z. B. Aminoglykosid-Antibiotika, Schleifendiuretika) die Organtoxizität der Medikamente erhöht werden.

Über eine Verminderung des Phenytoin-Serumspiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin und Phenytoin, die zu einem Wiederauftreten von Krampfanfällen führte und eine Erhöhung der Phenytoin-Dosierung erforderlich machte, wurde berichtet. Während der Behandlung mit Carboplat onkovis sollte daher der Phenytoin-Serumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um dem Auftreten von Krampfanfällen durch eine rechtzeitige Anpassung der Phenytoin-Dosierung vorzubeugen. Nach Abschluss der Behandlung muss die Phenytoin-Dosis gegebenenfalls erneut eingestellt werden. Die gleichzeitige Gabe von Phenytoin und Carboplatin kann die Toxizität von Carboplatin erhöhen oder zu einer Verringerung der Wirkung von Carboplatin führen.

Die gleichzeitige Gabe von Carboplat onkovis und Komplexbildnern sollte vermieden werden, da dies theoretisch zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von Carboplat onkovis führen kann. Im Tierexperiment und in der Klinik wurde allerdings die antineoplastische Wirkung von Carboplat onkovis durch Diethyldithiocarbamat nicht beeinflusst.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu beachten:

- Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (sowie Tacrolimus und Sirolimus) kann aufgrund der verstärkten Immunsuppression zu lymphoproliferativen Erkrankungen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Carboplatin kann erbgutschädigend wirken und hat embryotoxische und teratogene Eigenschaften (s. Abschnitt 5.1).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Carboplatin nicht schwanger werden.

Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die Muttermilch übergeht. Aus diesem Grund sollte während der Behandlung nicht gestillt werden. Wird eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich, ist abzustellen (s. Abschnitt 5.2).

Fertilität

Bei Patienten, die eine antineoplastische Therapie erhalten, kann eine Suppression der Keimdrüsen auftreten, die zu Amenorrhoe oder Azoospermie führt. Diese Effekte sind von der Dosis und der Länge der Therapie abhängig und können irreversibel sein. Da gewöhnlich mehrere antineoplastische Substanzen in Kombination angewendet werden, lässt sich der Grad der testikulären und ovariellen Schädigung nur schwer voraussagen und auf einen speziellen Wirkstoff einschränken.

Männern im geschlechtsreifen Alter, die mit Carboplat onkovis behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach 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 (s. Abschnitt 5 „Pharmakologische Eigenschaften“).

Kontrazeptive Maßnahmen bzw. Abstinenz werden empfohlen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch kann Carboplatin Übelkeit und Erbrechen verursachen und dadurch indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten Nebenwirkungen basiert auf dem kumulativen Datenbestand von 1.893 Patienten, die Carboplatin als Monotherapie erhielten und auf Daten nach Markteinführung.

Die folgende Liste der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen (MedDRA) und Häufigkeiten geordnet, wobei folgende Klassifizierung der Häufigkeiten zugrunde gelegt wird:

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Hämatologische Toxizität

Die dosisbegrenzende Nebenwirkung von Carboplatin ist die im Allgemeinen reversible Einschränkung der Knochenmarksfunktion.

Bei der Behandlung mit Carboplatin in der höchsten verträglichen Dosis werden bei 25 % der Patienten Thrombozytentiefstwerte von weniger als $50.000/\text{mm}^3$ und bei ungefähr 14 % der Patienten Leukozytentiefstwerte von weniger als $2.000/\text{mm}^3$ gefunden. Eine Neutropenie mit Granulozyten-Zahlen unter $1.000/\text{mm}^3$ trat bei 18 % der Patienten auf. Der Nadir wird bei der Monotherapie meist nach 21 Tagen erreicht, bei Kombinationstherapie nach 15 Tagen. Die Thrombozyten und Leukozyten haben meist nach 28 Tagen ihre Ausgangswerte wieder erreicht. Manchmal erfolgt der Anstieg der Thrombozyten und Leukozyten auf ihre Ausgangswerte erst nach 35 bzw. 42 Tagen. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Carboplatin erst wiederholt werden, wenn die Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ und die Leukozytenzahl $\geq 4.000/\text{mm}^3$ beträgt.

Eine Anämie mit Hämoglobinkwerten unter 8 g/dl wurde bei 15 % der Patienten beobachtet und kann kumulativ sein. Mit steigender Carboplatin-Dosis entwickelt sich häufiger eine Anämie. Fälle von febriler Neutropenie wurden berichtet.

Die Einschränkung der Knochenmarksfunktion ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, intensiver Vorbehandlung (Cisplatin), herabgesetztem Allgemeinzustand und mit einem Alter von mehr als 65 Jahren schwerer und länger anhaltend als bei Patienten ohne diese Risikofaktoren. Die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Störungen der Knochenmarksfunktion sind gewöhnlich reversibel und nicht kumulativ, wenn Carboplatin nach den Empfehlungen in der Dosierungsanleitung angewendet wird.

In Ausnahmefällen kann eine Erythrozyten-substitution notwendig werden. Infektionen (4 %) und/oder Blutungen (5 %) wurden beobachtet. In Einzelfällen können diese Komplikationen tödlich verlaufen (< 1 %).

Gastrointestinale Toxizität

Erbrechen trat bei 65 % der Patienten auf, ein Drittel von ihnen litt an schwerer Emesis.

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Organsystemklassen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
	Nicht bekannt	Pneumonie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Behandlungsabhängige Sekundärtumore
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Hämorrhagie*
	Nicht bekannt	Knochenmarkinsuffizienz, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Allergische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydrierung, Anorexie, Hyponatriämie, Tumorlyse-Syndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathien, Parästhesien, verminderte tiefe Sehnenreflexe, sensorische Störungen, Störung des Geschmacksempfindens
	Nicht bekannt	Schlaganfall*, Reversibles Posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS)
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen, seltene Fälle von Sehverlust
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität
Herzkrankungen	Häufig	Kardiovaskuläre Störungen*
	Nicht bekannt	Herzversagen*, Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Atemwegserkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen
	Häufig	Diarrhö, Obstipation, Mukositis
	Nicht bekannt	Stomatitis, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhte Bilirubinwerte im Serum
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hauterkrankungen
	Nicht bekannt	Urtikaria, Hautausschlag, Erytheme, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Erkrankungen des Bewegungsapparats
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Erkrankungen des Urogenitaltrakts
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
	Nicht bekannt	Reaktionen an der Injektionsstelle wie Nekrose, Erytheme, Extravasation, Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	Verringerung der Kreatinin-Clearance, Anstieg des Harnstoffspiegels im Blut, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, abnormaler Leberfunktionstest, Verringerung der Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Magnesium)
	Häufig	Anstieg des Gesamtbilirubins, Hyperurikämie, Anstieg des Serum-Kreatinins

* tödlich < 1 %, tödliche kardiovaskuläre Ereignisse < 1 % inkl. Herzversagen, Embolie und Schlaganfall

Übelkeit tritt bei weiteren 15 % der mit Carboplatin behandelten Patienten auf. Bei vorbehandelten Patienten, insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin, scheint Erbrechen häufiger aufzutreten. 36 % der Patienten hatten leichtes Erbrechen, welches keine antiemetische Therapie erforderte. 16 % der Patienten hatten Erbrechen, das eine antiemetische Therapie notwendig machte. Medikamentös nicht beherrschbares Erbrechen wurde bei 1 % der Patienten beobachtet. Das Erbrechen begann ungefähr 6 Stunden nach der Verabreichung von Carboplatin. Es war von relativ kurzer Dauer und klang nach 24 Stunden meist wieder ab.

Das Auftreten von Erbrechen ist wahrscheinlicher wenn Carboplatin in Kombina-

tion mit weiteren emetogenen Substanzen verabreicht wird.

Durch Antiemetika können Übelkeit und Erbrechen im Allgemeinen beherrscht und durch ihre prophylaktische Verabreichung häufig vermieden werden.

Schmerzhafte, gastrointestinale Beschwerden traten bei 8 % der Patienten auf. Diarrhö oder Obstipation traten bei 6 % der Patienten auf. Einzelfälle von Anorexie wurden berichtet.

Neurotoxizität

Periphere Polyneuropathien, die sich meist durch Kribbeln, Taubheitsgefühl und/oder eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe äußern, werden mit einer Häufigkeit von 4 % beschrieben. Bei älteren Patienten über

65 Jahre oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt wurden bzw. über einen längeren Zeitraum mit Carboplatin behandelt wurden, sind diese Nebenwirkungen ausgeprägter und häufiger. Parästhesien als Folge einer Cisplatin-Behandlung können bei einer nachfolgenden Therapie mit Carboplatin manchmal weiter verschlimmert werden. Zentralnervöse Symptome wurden gelegentlich berichtet und scheinen häufig auf eine Antiemetika-Therapie zurückzuführen zu sein.

Klinisch signifikante sensorische Störungen (z.B. Sehstörungen, Störungen des Geschmacksempfindens) traten bei 1 % der Patienten auf.

Die Häufigkeit neurologischer Nebenwirkungen scheint bei Patienten, die Carboplatin in Kombinationstherapie erhalten, zuzunehmen. Dies ist wahrscheinlich auf die längere kumulative Exposition zurückzuführen.

Augentoxizität

In Einzelfällen wurden Entzündungen der Sehnerven mit Sehstörungen einschließlich Erblindung beobachtet.

Ototoxizität

Hörstörungen außerhalb des Sprechbereichs mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4000–8000 Hz) wurden bei serienmäßigen audiometrischen Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 15 % gefunden. Hörstörungen im Sprechbereich, meist verursacht durch Tinnitus, traten bei 1 % der Patienten auf.

Sehr seltene Fälle von Schwerhörigkeit wurden berichtet.

Bei Patienten mit durch Cisplatin vorgeschädigtem Hörorgan kommt es unter der Behandlung mit Carboplatin manchmal zu einer weiteren Verschlechterung der Hörfunktion.

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

Nierentoxizität

Die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung ist bei der Verabreichung von Carboplatin in gebräuchlicher Dosis ungewöhnlich, unabhängig davon ob präventive Maßnahmen wie die Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina oder eine forcierte Diurese angewendet wurden. Ein Anstieg des Serumkreatinins trat bei 6 % der Patienten, ein Anstieg des Harnstoffstickstoffs bei 14 % und ein Anstieg des Harnsäurespiegels bei 5 % der Patienten auf. Die Erhöhung dieser Werte ist allgemein gering und in der Hälfte der Fälle reversibel.

Die Kreatinin-Clearance ist ein empfindlicher Parameter, um die Nierenfunktion der Patienten, die mit Carboplatin behandelt werden, zu überprüfen. Bei 27 % der Patienten mit Ausgangswerten ≥ 60 ml/min verringerte sich die Kreatinin-Clearance während der Carboplatin-Therapie.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Therapiebeginn waren Nierenfunktionsstörungen häufiger und ausgeprägter als bei Patienten mit normaler Organfunktion.

Ungeklärt ist derzeit, ob durch präventive Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine weitere Verschlechterung der Organfunktion vermieden werden kann.

Bei mäßiggradigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) muss die Dosis von Carboplatin in Abhängigkeit von der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate reduziert oder das Medikament abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min ist Carboplatin kontraindiziert.

Eine Hyperurikämie wird in ca. 25 % der mit Carboplatin behandelten Patienten beobachtet. Durch Allopurinol-Gabe können die

erhöhten Serum-Harnsäurewerte wirksam gesenkt werden.

Elektrolyte

Es kann zu einem Abfall der Plasmaelektrolyte (Magnesium, Kalium, Natrium und Kalzium) bei 29 %, 20 %, 29 % bzw. 22 % der Patienten kommen. Die Elektrolytverluste sind geringfügig und verlaufen meist ohne klinische Symptome. Einzelfälle von Hyponatriämie wurden berichtet, wobei der Kausalzusammenhang nicht gesichert ist. Jedoch sollte insbesondere bei Risikopatienten, z. B. Patienten unter Diuretika-Therapie, die Möglichkeit einer Hyponatriämie in Betracht gezogen werden.

Lebertoxizität

Ein meist reversibler Anstieg von Leberenzymen (alkalische Phosphatase 24 %, Aspartat-Aminotransferase 15 %, Bilirubin 5 %), der nicht eindeutig auf die maligne Erkrankung zurückgeführt werden konnte, wurde nach Verabreichung von Carboplatin in den hier empfohlenen Dosierungen beobachtet. Diese Laborwertveränderungen führten jedoch bei keinem Patienten zum Therapieabbruch.

Nach hochdosierter Anwendung von Carboplatin traten Fälle einer akuten, fulminant verlaufenden Leberzellnekrose auf.

Bei einzelnen Patienten, die sehr hohe Carboplatin-Dosen und autologe Knochenmark-Transplantationen erhalten hatten, trat eine starke Erhöhung der Leberfunktionswerte auf.

Allegische Reaktionen

Anaphylaktische Reaktionen, manchmal mit tödlichem Ausgang, können Minuten nach der Injektion auftreten. Sie äußern sich in der Regel durch Ödeme im Gesichtsbereich, Luftnot, Tachykardie, Blutdruckabfall, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmen.

Andere Nebenwirkungen

Haarausfall, Fieber und Schüttelfrost, Mukositis, Asthenie, Unwohlsein sowie Geschmacksveränderungen wurden gelegentlich beobachtet.

In Einzelfällen trat ein hämolytisch-urämisches Syndrom auf.

Über Einzelfälle von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinsuffizienz, Embolie) sowie Einzelfälle von zerebrovaskulären Ereignissen (Apoplexie) wurde berichtet, wobei der Zusammenhang zu Carboplatin nicht gesichert ist.

Fälle von Hypertonie wurden berichtet.

Carboplatin wirkt im Tierexperiment embryotoxisch und teratogen. Mutagene Wirkung und Chromosomen-Aberrationen wurden in der Zellkultur nachgewiesen. Aufgrund dieser Daten muss angenommen werden, dass Carboplatin ein kanzerogenes Potenzial besitzt.

Über das Auftreten von Zweitmalignomen bei Gabe von Carboplatin-haltigen Mehrfachkombinationen wurde berichtet.

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

Lokale Reaktionen

Über Reaktionen an der Injektionsstelle (Brennen, Schmerzen, Rötung, Schwellung, Urtikaria, Nekrose im Zusammenhang mit Extravasation) wurde 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

Bei einer Dosierung von bis zu 1600 mg Carboplatin/m² KOF i. v. pro Kurs wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet.

Die Tiefstwerte der Granulozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins wurden zwischen den Tagen 9–25, im Median zwischen den Tagen 12–17, beobachtet. Nach 8–14 (Median 11) Tagen hatten die Granulozyten und nach 3–8 (Median 7) Tagen die Thrombozyten wieder Werte von $\geq 500/\mu\text{l}$ bzw. $\geq 25.000/\mu\text{l}$ erreicht.

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 höherer als der empfohlenen Dosen von Carboplatin wird mit Verlust des Sehvermögens in Zusammenhang gebracht (s. Abschnitt 4.4).

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

Zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen können Knochenmarkstransplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) eingesetzt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Antineoplastisch wirksame Substanz, Platinderivat aus der Reihe der Schwermetallkomplexe. ATC Code: L01 XA02.

Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytotoxisch.

Seine zytotoxische Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion der DNA.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Kinetik von Carboplatin im Menschen kann nach einem offenen 2-Kammermodell erster Ordnung beschrieben werden.

Carboplat onkovis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

onkovis

Nach der i.v. Gabe sind die Spitze des Plasmaspiegels, die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve an unveränderter Substanz, filtrierbarem Platin und Gesamtplatin linear abhängig von der verabreichten Carboplatin-Dosis.

Nach i.v. Verabreichung von Carboplatin als Kurzzeiteinfusion (< 1 h) fällt der Plasm Spiegel biphasisch exponentiell ab.

Die $t_{1/2\alpha}$ beträgt für unverändertes Carboplatin und filtrierbares Platin 90 Minuten, für Platin 100 Minuten. Die $t_{1/2\beta}$ beträgt für filtrierbares Platin 6 h, für Platin 24–40 h.

Bei multipler, über 5 Tage wiederholter Gabe von Carboplatin als i.v. Kurzzeiteinfusion wird keine Kumulation von Platin im Plasma gefunden. Die pharmakokinetischen Parameter am ersten Tag der Verabreichung sind weitgehend identisch mit denen an den Tagen 2–5.

Die Plasmaproteinbindung von Carboplatin beträgt nach 4 h 20–25 % und nach 24 h > 90 %.

Carboplatin wird vorwiegend renal eliminiert. Die Urin-Recovery beträgt nach 24 h 60–80 % der verabreichten Platindosis.

Bei Carboplatin korrelieren Gesamtkörper-Clearance, renale Clearance und Ausscheidung an filtrierbarem Platin im Harn mit der Kreatinin-Clearance. Die Elimination von Carboplatin ist somit weitgehend von der glomerulären Filtrationsrate abhängig.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte deshalb die Carboplatin-Dosis in Abhängigkeit von der Clearance-Einschränkung reduziert werden, da seine myelosuppressive Wirkung von der Fläche an filtrierbarem Platin unter der Konzentrationszeitkurve abhängig ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Die letalen Dosen bei der Maus nach i.v. Einzelgabe und nach multipler i.v. Gabe täglich über 5 Tage sind in der oben stehenden Tabelle zusammengefasst.

Nach der Verabreichung in letalen Dosen wurden bei Maus und Ratte Gewichtsverlust, blutige Diarrhö mit Entzündungen der Darmmukosa, Blutungen aus Nase und Rachen, geschwollene Augen und Lethargie beobachtet.

Bei der LD₅₀ induzierte Carboplatin bei Maus und Ratte einen Abfall der Leukozyten, Granulozyten und Anämie. Im Knochenmark der Ratte wurde eine Veränderung des Anteils der Myelozyten/Erythrozyten mit einer Erhöhung der Myelozyten gefunden. Ein Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs um 248 und 48 % wurde bei Maus und Ratte nach Gabe der LD₅₀ beobachtet. In einer Dosis von 75 % der LD₅₀ trat dagegen bei der Maus keine Erhöhung des Blutharnstoffstickstoffs auf.

Histopathologische Veränderungen wurden nach Gabe der LD₅₀ an der Rattenniere nicht gefunden. Bei der Ratte und beim anästhesierten Hund induzierte Carboplatin in Dosierungen von 300 mg/m² KOF bzw. 400 mg/m² KOF als i.v. Einzeldosis keine

	Einzeldosis i. v.		tägliche Verabreichung i. v. über 5 Tage	
	mg/kg KG	(mg/m ²)	mg/kg KG	(mg/m ²)
LD ₁₀	123	(369)	37,7	(113)
LD ₅₀	149	(448)	40,3	(139)
LD ₉₀	182	(542)	56,9	(171)

Veränderungen an ZNS und Kardiovaskulärsystem.

Beim Hund wurden folgende nicht-toxische und toxische Dosen für Carboplatin ermittelt:

Siehe unten stehende Tabelle

In der letalen Dosis induzierte Carboplatin beim Hund Anorexie, Erbrechen, massive intestinale Blutungen und blutige Diarrhö. Die gleichen Nebenwirkungen mit geringeren Schweregraden wurden nach der Verabreichung der TDH beobachtet.

Reversible Leukozytopenie, Retikulozytopenie und Thrombozytopenie traten zwischen den Tagen 16–23 nach der Gabe von Carboplatin in der TDH auf. Diese hämatologischen Parameter hatten an Tag 30 nach der Verabreichung ihre Ausgangswerte wieder erreicht. Eine geringfügige Abnahme des Hämoglobins, der Erythrozyten und des Hämatokrits wurde ebenfalls gefunden. Nach Verabreichung der LD war die myelosuppressive Wirkung von Carboplatin vergleichbar bis ausgeprägter. Ein reversibler Anstieg der AP und SGPT wurde durch Carboplatin in der TDH induziert.

Nach Gabe der LD wurden neben einem Anstieg dieser Enzyme eine Erhöhung des Serumkreatinins und Blutharnstoffstickstoffs sowie ein Abfall der Plasmaelektrolyte (Kalium, Magnesium) gefunden. Bei der LD verursachte Carboplatin histopathologische Veränderungen an der Niere (Nephrose) und am Knochenmark (Hypozellularität).

An der Leber wurden Veränderungen in den Hepatozyten bereits nach der TDH beobachtet. Bei weiblichen Hunden wurde eine Atrophie der Ovarien nach Verabreichung von Carboplatin in der LD beobachtet.

Die niedrigste emetische Dosis für Carboplatin betrug 120 mg/m² KOF pro Tag.

Beim Meerschweinchen wurde im Versuch über 21 Tage mit 28 mg bzw. 56 mg Carboplatin/m² KOF s. c. keine Abnahme des Preyerschen Reflexes und kein histologisches Korrelat als Zeichen einer Ototoxizität gefunden. In den klinischen Prüfungen zeigten sich jedoch Anzeichen einer Ototoxizität (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mutagene Wirkungen und Chromosomen-Aberrationen wurden in der Zellkultur nach-

gewiesen. Aufgrund dieser Daten muss angenommen werden, dass Carboplatin erbgutverändernd und kanzerogen wirkt.

Eine Langzeitstudie zur Kanzerogenität liegt nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Carboplatin wurde jeweils 25 Ratten in Dosierungen von 12, 24, 36 und 48 mg/m² KOF i. v. an den Tagen 6–15 während der Trächtigkeit verabreicht. Einer Kontrollgruppe gleicher Größe wurden 2 ml/kg KG physiologische Kochsalzlösung gegeben.

Während der Untersuchungsperiode von 21 Tagen verstarben in der Behandlungs- und Kontrollgruppe keine Tiere.

14 % bzw. 87 % Aborte wurden in den Tiergruppen beobachtet, die 36 mg/m² KOF bzw. 48 mg/m² KOF Carboplatin täglich über 9 Tage erhalten hatten.

Die Nahrungsaufnahme und Zunahme des Körpergewichts war bei den Muttertieren, die Carboplatin in Dosierungen von 36 und 48 mg/m² KOF erhalten hatten, geringer als bei den Tieren, welche mit niedrigeren Dosierungen behandelt worden waren und bei der Kontrollgruppe. In den Behandlungsgruppen wurden bei den Feten Anomalien an äußeren und inneren Organen beobachtet. Es wurden Vergrößerungen der Gehirnkammer, Hernien und Tumoren im Abdominalraum und Herzdislokationen gefunden. Diese Veränderungen wurden bei den Feten der mit 24 mg/m² KOF behandelten Tiere gelegentlich und in der nächsthöheren Dosierungsstufe häufiger beobachtet. In der Tiergruppe, die mit der höchsten Carboplatin-Dosis behandelt worden war, konnten nur drei Feten untersucht werden. Hierbei wurden keine Anomalien gefunden.

Am Skelett wurden Missbildungen, Entwicklungsstörungen, unvollständige oder fehlende Knochenbildung beobachtet. Diese Anomalien wurden primär am Brustbein, seltener an Schädel, Wirbelsäule und Rippen beobachtet. Die Skelettanomalitäten wurden in den Gruppen, die Carboplatin in Dosierungen von 24, 36 und 48 mg/m² KOF erhalten hatten, häufiger beobachtet und waren ernsthafter als bei den anderen Tiergruppen.

Carboplatin wirkte bei Ratten embryotoxisch und teratogen, wenn es während der Organogenese in täglichen Dosierungen von > 24 mg/m² KOF i. v. gegeben wurde.

tägliche i. v. Verabreichung über 5 Tage	mg/kg KG	(mg/m ² KOF)
höchste nichttoxische Dosis (HNTD)	1,5	(30)
niedrige toxische Dosis (TDL)	3	(60)
hohe toxische Dosis (TDH)	6	(120)
letale Dosis (LD)	12	(240)

Erfahrungen über die embryotoxische und teratogene Wirkung der Substanz beim Menschen liegen nicht vor.

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden, da keine Untersuchungen über einen eventuellen Übertritt von Carboplatin in die Muttermilch vorliegen.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 18 Monate
Nach Verdünnung: 8 Stunden

Chemisch-physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung 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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche: Nicht über 25 °C lagern (siehe Abschnitt 6.3). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Verdünnung: Nicht über 25 °C lagern (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit einer farblosen Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminiumkappe mit Polypropylenscheibe.

Die Durchstechflaschen werden mit oder ohne Schutzfolie verpackt.

Packungsgrößen:

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml, 15 ml, 45 ml und 60 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

Dieses Arzneimittel ist zur Einmalgabe bestimmt.

Verunreinigung

Im Falle des Kontakts von Carboplat onkovis mit Augen oder der Haut, muss die betroffene Stelle großzügig mit Wasser oder

normaler Saline 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 Anwendung mit 5%-iger Dextroselösung oder 0,9%-iger Kochsalzlösung bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml, verdünnt werden.

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

1. Carboplat onkovis sollte nur durch von auf die Handhabung von chemotherapeutischen Stoffen geschultem Personal für die Anwendung vorbereitet 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 Saline 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 in dem sie in zweifach versiegelten Polyethylenbeuteln verpackt und bei 1000 °C verbrannt werden. Flüssiger Abfall kann mit viel Wasser abgewaschen 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

onkovis GmbH
Grube 45
82377 Penzberg
Telefon: (08856) 9017480
Telefax: (08856) 90174818
Email: info@onkovis.de

8. Zulassungsnummer

86165.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13.07.2012/11.01.2017

10. Stand der Information

Januar 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt