

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eurocarboplatin[®] 10 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Carboplatin 10 mg/ml
Durchstechflaschen mit 50 mg, 150 mg, 450 mg, 600 mg und 1000 mg Carboplatin

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eurocarboplatin[®] ist für die Behandlung folgender Karzinome angezeigt:

- fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als
– First-line-Therapie
– Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben;

- kleinzelliges Bronchiolkarzinom, in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eurocarboplatin[®] sollte ausschließlich intravenös verabreicht werden. 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 und erst 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 Kreatinin-Clearance 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 von $< 30 \text{ ml/min}$ darf Eurocarboplatin[®] 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:
Gesamtdosis (mg)

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

Hinweis: Die Formel nach Calvert errechnet die Carboplatin-Gesamtdosis in mg, nicht in mg/m^2 .

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

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 $\geq 4500 \text{ rad}$, fokussiert auf ein Feld von 20 x 20 cm oder auf mehr als ein Feld.

Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Eurocarboplatin[®] abgesetzt werden.

Kombinationstherapie

Die optimale Anwendung von Carboplatin in Kombination mit anderen knochenmarksup-

pressiven Arzneimitteln erfordert eine Dosisanpassung entsprechend dem gewählten Regime und Zeitplan.

Anwendung bei Kindern

Für Kinder können derzeit keine speziellen Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da bei diesen Patienten keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Anwendung bei älteren Patienten (älter als 65 Jahre)

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

4.3 Gegenanzeigen

Carboplatin ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer vorbestehender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$). Bei Patienten mit einer schweren Knochenmarkschädigung ist Carboplatin kontraindiziert.

Carboplatin ist bei Patienten mit schweren allergischen Reaktionen gegen Carboplatin oder andere platinhaltige Verbindungen kontraindiziert.

Carboplatin ist kontraindiziert bei Patienten mit blutenden Tumoren.

Carboplatin ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von Gelbfieber-Impfstoffen (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eurocarboplatin[®] sollte nur von Ärzten, die Erfahrungen in der Tumorthherapie haben, verabreicht werden.

Hämatologische Toxizität

Akute promyeloische Leukämie und Myelodysplasiesyndrom (MDS)/akute myeloische Anämie (AML) wurden Jahre nach der Behandlung mit Carboplatin und anderen antineoplastischen Behandlungen berichtet. Hämatolytische Anämie mit Vorliegen serologischer medikamentös induzierter Antikörper wurde bei mit Carboplatin behandelten Patienten berichtet. Dieses Ereignis kann tödlich sein.

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.

Myelosuppression

Die knochenmarksuppressive Wirkung von Carboplatin steht in engem Zusammenhang mit der renalen Clearance:

Im Alter kann die Nierenfunktion eingeschränkt sein, dies sollte ggf. bei der Dosierung in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bzw. bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen potentiell nierentoxischen Arzneimitteln behandelt werden, kann eine schwere und länger anhaltende Myelotoxizität auftreten. Daher sollten die Nierenfunktionsparameter vor und während der Therapie sorgfältig überwacht werden.

Die Carboplatin-Kurse sollten nicht häufiger als in 4wöchigen Abständen wiederholt werden. Nach Verabreichung von Carboplatin kommt es zu Thrombozytopenien, Leukopenien und Anämien.

Während der Therapie und vor jedem Therapiekurs werden häufige Kontrollen des peripheren Blutbildes und der Thrombozyten empfohlen.

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

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 die Carboplatin-Gabe unterbrochen und eine Dosis-Anpassung oder das Absetzen erwogen werden.

Allergische Reaktionen

Wie bei allen platinhaltigen Verbindungen wurden allergische Reaktionen auf Carboplatin beobachtet. Sie können innerhalb weniger Minuten nach der Verabreichung auftreten und bedürfen entsprechender Behandlungsmaßnahmen. Ebenso kann es wie bei allen platinhaltigen Verbindungen zu anaphylaxieähnlichen Reaktionen kommen. Bei Patienten, die in der Vorgeschichte mit platinhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden, ist das Risiko allergischer Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie, erhöht.

Wie bei anderen platinhaltigen Arzneimitteln können insbesondere während der Infusion allergische Reaktionen auftreten und eine Beendigung der Infusion sowie eine angemessene symptomatische Behandlung der allergischen Reaktionen notwendig machen. Kreuzreaktionen, teilweise tödlich verlaufend, sind über alle platinhaltigen Verbindungen berichtet worden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Neurotoxizität

Es wurde über neurotoxische Effekte, besonders bei Patienten über 65 Jahren und/oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt sind, berichtet. Ein Zusammenhang zwischen vorübergehenden Sehstörungen und zu hohen

Dosierungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde beobachtet.

Gastrointestinaltrakt

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

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.

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 anfallender 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.

Nierentoxizität

Reversibles Posteriores

Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Von Fällen eines Reversiblen Leukoenzephalopathie-Syndroms (RPLS) bei Patienten unter einer Kombinationstherapie mit Carboplatin ist 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.

Sonstiges

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

Das periphere Blutbild, die Nieren- und Leberfunktion und die Serumelektrolyte sollten engmaschig überwacht werden.

Carboplatin kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Carboplatin behandelt wurden, wird daher empfohlen, während der

Behandlung und 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.

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

Vorsichtsmaßnahmen

Das periphere Blutbild und die Nierenfunktion sind engmaschig zu überwachen. Es wird empfohlen, Blutbildkontrollen zu Beginn der Therapie und in wöchentlichen Abständen zur Bewertung des hämatologischen Nadirs für anschließende Dosisanpassungen durchzuführen. Neurologische Evaluationen sollten ebenfalls in regelmäßigen Abständen erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Während der Therapie mit Carboplatin kann durch die Verabreichung von nephro- und/oder ototoxisch wirkenden Arzneimitteln (z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) die Organtoxizität der Arzneimittel erhöht werden. Die gleichzeitige Gabe von Carboplatin und Komplexbildnern sollte vermieden werden, da dies theoretisch zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von Carboplatin führen könnte. Im Tierexperiment und klinisch wurde allerdings die antineoplastische Wirkung von Carboplatin durch Diethyldithiocarbamat nicht beeinflusst.

Bei der Kombination von Eurocarboplatin[®] mit anderen das Knochenmark hemmenden Substanzen kann die Wirkung von Eurocarboplatin[®] und / oder der zusätzlich verordneten Medikamente auf das Knochenmark verstärkt werden.

Ein Abfall der Phenytoin-Serumspiegel wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Carboplatin und Phenytoin beobachtet. Dies kann zu einem erneuten Auftreten von Krampfanfällen führen und eine Erhöhung der Phenytoin-Dosis erforderlich machen. Von einer zeitgleichen Gabe von Phenytoin ist daher abzuraten.

Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieber-Impfstoffen ist aufgrund des Risikos systemischer, möglicherweise letaler Erkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit krankheitsbedingter Immunsuppression sollten nach Möglichkeit keine attenuierten Lebendimpfstoffe eingesetzt werden, da dies das Risiko einer systemischen Erkrankung mit möglicherweise fatalem Ausgang erhöht. Falls vorhanden, sollte auf einen Totimpfstoff zurückgegriffen werden (z.B. Poliomyelitis).

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

Bei einer Behandlung während der Schwangerschaft kann Carboplatin embryonale/fötale Schäden verursachen. Carboplatin hat sich im Rahmen mehrerer Studien als teratogen, embryotoxisch und mutagen erwiesen. Daher sollten alle Patienten und deren Partner, die sich im geschlechtsreifen Alter befinden, auf wirksame kontrazeptive Maßnahmen während der Chemotherapie hingewiesen werden. Für Schwangere oder für Patienten, bei denen während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, wird auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hingewiesen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die Muttermilch übergeht. Wegen möglicher toxischer Nebenwirkungen auf den Säugling wird empfohlen, während einer Carboplatintherapie der Mutter nicht zu stillen.

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter müssen zur Vermeidung einer Schwangerschaft während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Schwangeren und Patienten, bei denen während der Therapie eine Schwangerschaft eintritt, ist eine genetische Beratung zu empfehlen.

Carboplatin ist genotoxisch. Männlichen Patienten unter Carboplatin wird angeraten, während und bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen, da angesichts der Carboplatin-Therapie eine irreversible Unfruchtbarkeit auftreten kann.

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

Carboplatin kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und somit indirekt die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die im Folgenden mitgeteilten Häufigkeiten unerwünschter Reaktionen beruhen auf kumulativen Daten von 1.893 Patienten mit Carboplatin-Monotherapie und Berichten nach Markteinführung.

Es wurden folgende Häufigkeiten herangezogen:

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

MedDRA-Organsystemklasse	Häufigkeit	MedDRA-Term
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Myelodysplastische Syndrom, akute myeloische Leukämie
	Nicht bekannt	Mit einer Carboplatin-Behandlung in Beziehung stehende Sekundärtumore
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Blutungen*
	Nicht bekannt	Störungen der Blutbildung, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Hyponatriämie, Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathien, Parästhesie, Verminderung der tiefen Sehnenreflexe, Sensibilitätsstörungen, Dysgeusie
	Nicht bekannt	Schlaganfall*, Reversibles Posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen, Sehverlust in seltenen Fällen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität
Herzkrankungen	Häufig	Kardiovaskuläre Störungen*
	Nicht bekannt	Herzversagen*
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Atemwegserkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmen
	Nicht bekannt	Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, 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, Hauterscheinungen
	Nicht bekannt	Urtikaria, Hautausschlag, Erythema, Pruritus
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Erkrankungen des Bewegungsapparates
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Alopezie, Asthenie
	Nicht bekannt	Reaktionen an der Einstichstelle wie Schmerzen, Erythem, Schwellung, Urtikaria und Nekrose, Malaise
Untersuchungen	Sehr häufig	Verminderung der Kreatinin-Clearance, Anstieg des Blutharnstoffes, Anstieg der alkalischen Phosphatasen, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, abnormale Leberfunktionstests, Verminderung der Gehalte an Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium im Blut
	Häufig	Anstieg des Bilirubins im Blut, Anstieg des Kreatinins und des Harnsäurespiegels im Blut

* Tödlich in < 1%, tödliche kardiovaskuläre Störungen in < 1% beinhalten Herzversagen, Embolien, und Schlaganfälle.

Hämatologische Toxizität

Die dosislimitierende Nebenwirkung von Carboplatin ist die Einschränkung der Knochenmarkfunktion. Bei Patienten mit normalen Ausgangswerten kam es bei 25% der Patienten zu einer Thrombozytopenie mit einem Abfall der Thrombozytenzahlen auf weniger als 50.000/mm³. 18% der Patienten bildeten eine Neutropenie aus mit Granulozytenzahlen von weniger als 1.000/mm³ und bei 14% der Patienten kam es zu einer Leukopenie mit einer Leukozytenkonzentration von weniger als 2.000/mm³. Der Nadir stellt sich in der Regel an Tag 21 ein. Durch die Kombination von Carboplatin mit weiteren, ebenfalls myelosuppressiven Arzneimitteln kann die Unterdrückung der Knochenmarksfunktion verstärkt werden.

Eine Myelosuppression kann bei vorbehandelten Patienten, insbesondere nach Vorbehandlung mit Cisplatin, oder mit beeinträchtigter Nierenfunktion schwerwiegender sein. Patienten mit schlechtem Performance-Status litten verstärkt unter Neutropenie und Thrombozytopenie. Diese gewöhnlicherweise reversiblen Nebenwirkungen führten bei 4% bzw. 5% der mit Carboplatin-Infusionen behandelten Patienten zu infektionsbedingten bzw. hämorrhagischen Komplikationen (< 1% mit letalem Ausgang).

Bei 15% der Patienten mit normalen Ausgangswerten wurden Hämoglobinwerte unter 8 g/dl beobachtet. Die Häufigkeit einer Anämie steigt mit zunehmenden Carboplatin-Infusionen.

Gastrointestinale Toxizität

65% der Patienten teilten Erbrechen mit, bei einem Drittel von ihnen kam es zu schwerer Emesis. Übelkeit ohne Erbrechen trat bei circa 15% der Patienten unter Carboplatin auf. Bei vorbehandelten Patienten, insbesondere nach vorheriger Gabe von Cisplatin, scheint Erbrechen häufiger aufzutreten. Übelkeit und Erbrechen klingen im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden nach der Behandlung ab und sprechen in der Regel auf Antiemetika an

bzw. können durch sie verhindert werden. Erbrechen tritt häufiger auf, wenn Carboplatin in Kombination mit anderen emetogen wirkenden Arzneimitteln verabreicht wird. Schmerzhafte gastrointestinale Beschwerden traten bei 8%, Diarrhö und Obstipation traten bei 6% der Patienten auf.

Neurotoxizität

Die Häufigkeit peripherer Neuropathien nach Behandlung mit Carboplatin beläuft sich auf 4%. Bei der Mehrzahl der Patienten beschränkt sich die Neurotoxizität auf Parästhesien und eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe. Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen sind bei Patienten über 65 Jahre oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt wurden, erhöht.

Klinisch signifikante Sensibilitätsstörungen (z.B. Sehstörungen, Geschmacksveränderungen) traten bei 1% der Patienten auf.

Die Häufigkeit von neurologischen Nebenwirkungen war bei Patienten, die Carboplatin als Kombinationstherapie erhielten, erhöht. Dies kann auf die kumulative Exposition zurückgeführt werden.

Ototoxizität

Subklinische Hörstörungen mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4000 – 8000 Hz) sind bei audiometrischen Untersuchungen bei 15 % der mit Carboplatin behandelten Patienten aufgetreten. Über sehr seltene Fälle von Hypoakusis ist berichtet worden.

Bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten, die unter dieser Therapie einen Hörverlust ausbildeten, kann durch Carboplatin die Beeinträchtigung des Hörvermögens persistieren oder sich verschlechtern.

Nierentoxizität

Unter normaler Dosierung tritt eine abnormale Nierenfunktion nur selten auf, es sei denn, dass eine Carboplatin-Infusion ohne präventive Maßnahmen wie die Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina oder eine forcierte Diurese durchgeführt worden ist. Eine Erhöhung des Serum-Kreatinins (bei 6% der Patienten), der

Blutharnstoff-/Stickstoff-Spiegel (bei 14% der Patienten) oder des Harnsäure-Spiegels im Blut (bei 5% der Patienten) kann auftreten. Diese Symptome sind bei ca. 50% der Patienten jedoch meist nur leicht und reversibel. Die Kreatinin-Clearance ist nachweislich der empfindlichste Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion bei mit Carboplatin behandelten Patienten. Bei 27% der Patienten kann eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min beobachtet werden.

Senkungen der Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium sind nach der Behandlung mit Carboplatin bei 29%, 20%, 22% bzw. 29% der Patienten beobachtet worden.. Insbesondere wurde über Fälle von früher Hyponatriämie berichtet. Diese Elektrolytverluste verliefen leicht ohne dass klinische Symptome auftraten.

Hepatotoxizität

Leichte bis mäßige Veränderungen der Leberfunktion sind für mit Carboplatin behandelte Patienten mit normalen Ausgangswerten mitgeteilt worden. Die alkalischen Phosphatasen (bei 24% der Patienten) sind häufiger erhöht als SGOT (bei 15% der Patienten) oder Gesamtbilirubin (bei 5% der Patienten). Diese Veränderungen waren bei einer Hälfte der Patienten meist nur leicht und reversibel. Schwere Dysfunktionen der Leber (einschließlich akuter Lebernekrosen) sind nach höheren als den empfohlenen Carboplatin-Dosen aufgetreten.

Allergische Reaktionen

Anaphylaktoide Reaktionen, in seltenen Fällen mit Todesfolge, können innerhalb weniger Minuten nach Verabreichung von Carboplatin auftreten. Symptome sind Gesichtssödem, Dyspnoe, Tachykardie, Hypotonie, Urtikaria, anaphylaktischer Schock und Bronchospasmus.

Andere Nebenwirkungen

Im Anschluss an Zytostatika-Kombinationstherapien mit Carboplatin ist über Sekundärtumore berichtet worden.

Gelegentlich sind Alopezie, Fieber und Schüttelfrost, Mukositis, Asthenie, Unwohlsein und Geschmacksveränderung aufgetreten.

In Einzelfällen trat ein hämolytisch-urämisches Syndrom auf.

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

Einzelfälle von Hypertonie sind beobachtet worden.

Beschwerden am Verabreichungsort

Brennen, Schmerzen, Erytheme, Schwellungen, Urtikaria und Nekrosen im Zusammenhang mit Extravasaten an der Einstichstelle sind beobachtet worden.

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

a) Symptome bei Intoxikation

Carboplatin wurde in Phase-I-Studien in einer Dosierung bis 1.600 mg/m² i.v. pro Kurs verabreicht. Bei dieser Dosierung wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet. Die Tiefstwerte der Granulozyten, der 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 nichthämatologische Nebenwirkungen auf:

Nierenfunktionsstörungen mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate um 50%, Neuropathien, Ototoxizität, Sehverlust, Hyperbilirubinämie, Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen mit Kopfschmerzen, Hautrötungen, schwere Infektionen. Die Hörstörungen waren meist vorübergehend und reversibel.

b) Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Eine Knochenmark-Transplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) können wirksame Maßnahmen zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen darstellen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Cytostatikum — Antineoplastische und immunsuppressive Wirksubstanz, Platinverbindung.

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

Bei Tieren fanden sich Symptome einer akuten Toxizität mit Erbrechen, Anorexie, Adipsie, Handlungsveränderungen, Atemstörungen und Diarrhoe. Zu den Symptomen einer Langzeittoxizität zählen Knochenmarksuppression, Schwächung des Immunsystems, Nekrose der Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes, Abnahme des Körpergewichts, Erhöhungen der Spiegel der Leberenzyme und des Harnstoff-Stickstoffs, Blutungen, bakterielle Infektionen, Bronchitis, Netzhautschädigung, leichte Ototoxizität und Nierenschädigung. Carboplatin ruft zytogenetische Effekte hervor, die neben der bestehenden mutagenen Wirkung eine kanzerogene Wirkung vermuten lassen.

Reproduktion und Teratologie: Es wurde eine dosisabhängige Zunahme der Toxizität für

Mutter und Föten beobachtet. Veränderungen des Fötus umfassen Veränderungen von Gewicht und Körperlänge, Erhöhungen der Inzidenz und Schwere von Anomalien des Skeletts und innerer Organe. Unter Dosen von mehr als 4 mg/kg/Tag wurden spontane Aborte fast aller Föten und schwere Skelettmisbildungen der überlebenden Föten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer sie sind unter 6.3 aufgeführt.

Eurocarboplatin® sollte nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden. Die antineoplastische Wirkung kann dadurch herabgesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Nach Öffnen des Behältnisses: Zum sofortigen und einmaligen Gebrauch!

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung/Verdünnung:

Verdünnungen

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf mit steriler 5 %iger Glucoselösung oder steriler 0,9 %iger Kochsalzlösung bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml (500 µg/ml) verdünnt werden.

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung in Konzentrationen von 0,4 mg/ml bis 2 mg/ml sind die Infusionslösungen bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank unter Lichtschutz bis zu 72 Stunden stabil, bzw. nach Verdünnung mit 0,9%iger Kochsalzlösung bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml im Kühlschrank bis zu 24 Stunden stabil. Nach Verdünnen mit 0,9 %iger Kochsalzlösung bis zu einer Konzentration von 2 mg/ml sollte die Lösung sofort verwendet werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Falls ein sofortiger Verbrauch nicht vorgesehen ist, liegt die sachgemäße Aufbewahrung der zubereiteten Infusionslösung in der Verantwortung des Benutzers.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Durchstechflaschen Typ I Ph. Eur. mit Fluoropolymer beschichtetem

Bromobutyl-Gummi-Stopfen und Aluminiumbördelkappe.

Packungsgrößen:

Durchstechflaschen mit 5 ml
(entspricht 50 mg Carboplatin):
1 N1 und 10 N2

Durchstechflaschen mit 15 ml
(entspricht 150 mg Carboplatin):

1 N1 und 10 N2

Durchstechflaschen mit 45 ml
(entspricht 450 mg Carboplatin):
1 N1 und 10 N2

Durchstechflaschen mit 60 ml
(entspricht 600 mg Carboplatin):
1 N1 und 10 N2

Durchstechflaschen mit 100 ml
(entspricht 1000 mg Carboplatin):
1 N1 und 10 N2

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Infusionslösung muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel untersucht werden.

Richtlinien für die sichere Handhabung zytostatischer Substanzen:

1. Das Arzneimittel darf nur von geschultem Personal angewendet werden.
2. Die Anwendung sollte in hierfür ausgewiesenen Bereichen erfolgen.
3. Es müssen geeignete Schutzhandschuhe getragen werden.

4. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, damit das Arzneimittel nicht versehentlich mit den Augen in Berührung kommt.

Im Fall eines Kontaktes mit den Augen sind diese mit Wasser und/oder Kochsalzlösung auszuwaschen.

5. Das zytotoxische Arzneimittel sollte nicht von schwangeren Personalmitgliedern gehandhabt werden.

6. Angemessene Sorgfalt und Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Entsorgung der Artikel (Spritzen, Nadeln usw.) zu treffen, die zur Herstellung der Lösung verwendet wurden. Restmengen und feste Abfälle sollten in doppelte, versiegelte Polyethylenbeutel gegeben und bei einer Temperatur von 1000°C verbrannt werden. Flüssige Abfälle können mit reichlichen Mengen Wasser weggespült werden.

Verdünnung:

7. Die Arbeitsfläche ist mit saugfähigem Papier abzudecken, das auf der Rückseite mit Plastik beschichtet ist.

8. Auf allen Spritzen und Infusionsgeräten Luer-Lock-Ansatzstücke verwenden. Zur Minimierung des Drucks und der möglichen Aerosolbildung wird die Verwendung großkalibriger Nadeln empfohlen. Letzteres lässt sich auch durch Verwendung einer Nadel mit Entlüftung reduzieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lapharm GmbH – Pharmazeutische Produkte
Innaustraße 11
D-83026 Rosenheim
Tel.: 08031 / 23455-0
Fax: 08031 / 23455-10
E-Mail: info@lapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

51006.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10.02.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04.03.2013

10. STAND DER INFORMATION

12.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig