

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carboplatin Pfizer 450 mg Konzentrat zur Infusionsbereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 10 mg Carboplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung,
pH-Wert: 5,0 - 7,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- fortgeschrittenes oder metastasierendes Ovarialkarzinom
- fortgeschrittenes oder metastasierendes kleinzelliges Bronchialkarzinom

Als Alternative zu Cisplatin bei Patienten, bei denen Cisplatin nicht angewendet werden kann:

- fortgeschrittenes oder metastasierendes Urothelialekarzinom
- fortgeschrittenes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
- fortgeschrittenes oder metastasierendes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenes oder metastasierendes Zervixkarzinom

Carboplatin kann als Monosubstanz oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carboplatin darf nur intravenös verabreicht werden.

Dosierung

Die empfohlene Carboplatin Dosierung bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion, d.h. Kreatinin Clearance von > 60 ml/Min., beträgt 400 mg/m² als intravenöse Einzeldosis, die als Kurzzeitinfusion (15 bis 60 Min.) verabreicht wird. Die Behandlung soll nicht wiederholt werden, bis nicht vier Wochen seit dem vorherigen Carboplatin Therapiezyklus vergangen sind und/oder bis die Neutrophilenzahl mindestens $2\ 000$ Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens $100\ 000$ Zellen/mm³ beträgt.

Bei Patienten mit Risikofaktoren wie vorherige myelosuppressive Behandlung und niedriger Leistungs-Status (ECOG-Zubrod 2 - 4 oder Karnofsky unter 80) wird eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20 - 25 % empfohlen.

Während der initialen Behandlungszyklen mit Carboplatin wird für künftige Dosisanpassungen eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs anhand wöchentlicher Blutbilder empfohlen, um eine Dosisanpassung für die weiteren Behandlungen treffen zu können.

Alternativ kann die unten angegebene Calvert Formel zur Dosisbestimmung genutzt werden:

Calvert Formel

$$\text{Dosis (mg)} = \text{Ziel AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

Ziel AUC	geplante Chemotherapie	Behandlungsstatus
5 - 7 mg/ml Min.	Monotherapie mit Carboplatin	nicht vorbehandelt
4 - 6 mg/ml Min.	Monotherapie mit Carboplatin	vorbehandelt
4 - 6 mg/ml Min.	Carboplatin + Cyclophosphamid	nicht vorbehandelt

Die mit dieser Methode errechnete Dosis wird in mg und nicht in mg/m² angegeben.
Bei intensiv vorbehandelten Patienten darf die Calvert-Formel nicht eingesetzt werden.*

* Als intensiv vorbehandelte Patienten gelten Patienten, die eine der folgenden Therapien erhalten haben:

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/Cyclophosphamid/Cisplatin
- Kombinationstherapie mit 5 oder mehr Wirkstoffen
- Strahlentherapie $\geq 4\ 500$ rad, fokussiert auf ein Feld von 20 x 20 cm oder auf mehr als ein Therapiefeld

Die Behandlung mit Carboplatin muss abgebrochen werden, falls ein Nichtansprechen des Tumors, ein Fortschreiten der Krebskrankheit und/oder nicht-tolerierbare Nebenwirkungen auftreten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/Min. tragen ein erhöhtes Risiko für eine schwere Unterdrückung der Knochenmarksfunktion. Die Häufigkeit von schwerer Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie konnte bei Einhaltung der folgenden Dosisempfehlungen auf etwa 25 % beschränkt werden:

<u>Ausgangswert der Kreatinin-Clearance</u>	<u>Initialdosis (Tag 1)</u>
41 - 59 ml/Min.	250 mg/m ² i.v.
16 - 40 ml/Min.	200 mg/m ² i.v.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Anpassung der Dosis (siehe Calvert Formel) sowie eine engmaschige Überwachung des hämatologischen Nadirs und der Nierenfunktion erforderlich.

Für die intravenöse Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/Min. oder weniger liegen keine ausreichenden Daten vor und es kann daher keine Empfehlung für die Behandlung gegeben werden.

Alle vorher angeführten Dosisempfehlungen gelten ausschließlich für die initiale Behandlung. Alle weiteren Dosierungen sollen anhand der jeweiligen Verträglichkeit angepasst werden und so gewählt werden, dass ein akzeptabler Grad der Myelosuppression gewährleistet wird.

Kombinationstherapie

Bei Kombinationstherapien mit anderen myelosuppressiven Substanzen muss die Carboplatinosis dem jeweils angewendeten Therapieregime und dem zeitlichen Therapieschema angepasst werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist während des ersten und aller weiteren Therapiezyklen eine Anpassung der Dosis an den allgemeinen Gesundheitszustand erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche können keine Dosierungsempfehlungen abgegeben werden, da derzeit keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Art der Anwendung

Zur streng intravenösen Anwendung

Carboplatin soll nur von Ärzten angewendet werden, die in der Tumorthherapie erfahren sind.

Nadeln und Infusionsbestecke mit Aluminiumteilen, die mit Carboplatin in Kontakt kommen könnten, sind nicht für die Zubereitung oder Verabreichung einzusetzen. Aluminium reagiert bei Kontakt mit Carboplatin mit der Bildung einer Ausfällung und mit einem Verlust an Wirkstärke (siehe auch Abschnitte 4.4 und 6.2).

Beim Hantieren mit Carboplatin sind, wie bei allen zytotoxischen Substanzen, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (Schutzhandschuhe, Schutzmaske, Schutzbekleidung, möglichst Luftabzug). Haut- und Schleimhautkontakte sind möglichst zu vermeiden. Carboplatin wird nach entsprechender Herstellung der Infusionslösung als i.v. Infusion über 15 - 60 Minuten verabreicht (siehe Hinweise für die Handhabung unter Abschnitt 6.6).

Vor der Anwendung von Carboplatin ist die Lösung visuell auf Partikel zu untersuchen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere platinhaltige Verbindungen
- bestehende schwere Myelosuppression
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin Clearance < 30 ml/Min.), es sei denn, der potenzielle Nutzen der Behandlung übertrifft nach Urteil von Arzt und Patient die möglichen Risiken
- blutende Tumore
- Blutungen und akute Infektionen (z.B. Herpes zoster)
- gleichzeitige Anwendung mit Gelbfieber-Impfstoff (siehe Abschnitt 4.5)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin sollte nur von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrungen in der Tumorthherapie besitzen. Während der Behandlung ist eine strenge Überwachung der Patienten verpflichtend, speziell bei Gabe von hohen Dosen. Kontrollen des Blutbilds sowie der Leber- und Nierenfunktion sind regelmäßig durchzuführen, und das Arzneimittel ist im Falle einer abnormalen Knochenmarksuppression oder einer abnormalen Nieren- oder Leberfunktion abzusetzen. Zur Therapie und zur Behandlung möglicher Komplikationen sollten diagnostische Einrichtungen und Möglichkeiten der Behandlung bereit stehen.

Carboplatin ist ein stark toxisches Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite und eine therapeutische Wirkung ohne einen gewissen Grad an Toxizität ist aus diesem Grund eher unwahrscheinlich.

Hämatologische Toxizität

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

Die hämatologische Toxizität von Carboplatin ist zwar bei Anwendung der empfohlenen Dosierungen normalerweise nur mäßig und reversibel, bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion oder Patienten mit gleichzeitiger (oder vorhergehender) Behandlung mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln oder Strahlentherapie kann allerdings auch eine schwere Knochenmarksuppression (vor allem Thrombozytopenie) auftreten.

Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind dosisabhängig und dosisbeschränkend. Vor und während der Therapie sollten häufig Blutbildkontrollen gemacht werden sowie die Nieren- und Leberfunktion kontrolliert werden. Im Falle einer Toxizität sind diese Kontrollen fortzusetzen, bis sich die Werte wieder normalisiert haben. Bei Patienten mit einer Monotherapie mit Carboplatin ist der mediane Tag der niedrigsten Werte Tag 21, und bei Patienten mit einer Kombinationstherapie mit Carboplatin mit anderen Chemotherapeutika Tag 15. Generell sollten die einzelnen Therapiezyklen mit Carboplatin nicht wiederholt werden, bis sich Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenwerte wieder normalisiert haben. Die Therapie sollte frühestens 4 Wochen nach dem letzten Therapiezyklus mit Carboplatin wiederholt werden und/oder bis die Neutrophilen wieder einen Wert von mindestens 2 000/mm³ und die Thrombozyten einen Wert von mindestens 100 000/mm³ erreicht haben.

Anämien sind häufig und kumulativ, erfordern aber nur sehr selten eine Transfusion.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Carboplatin sollte bei ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, wie etwa rasch abfallende Hämoglobinwerte mit gleichzeitiger Thrombozytopenie und Erhöhung von Serumbilirubin, Serumkreatinin, Blutharnstickstoff oder Lactatdehydrogenase (LDH), abgesetzt werden. Ein mögliches Nierenversagen könnte auch bei Absetzen der Therapie nicht reversibel sein und eine Dialyse erforderlich machen.

Sekundäre Leukämie

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

Der Schweregrad der Knochenmarksuppression ist bei Patienten mit vorhergehender Behandlung (vor allem mit Cisplatin) und solchen mit beeinträchtigter Nierenfunktion erhöht. Die Initialdosen von Carboplatin bei solchen Patienten sind entsprechend zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2), und die Wirkungen sind durch häufige Blutbildkontrollen während der Therapie engmaschig zu überwachen. Eine Kombinationstherapie von Carboplatin mit anderen myelosuppressiven Therapien muss hinsichtlich Dosierungen und Zeitplan der Verabreichung sehr sorgfältig geplant werden, um so additive Wirkungen zu vermeiden oder auf ein Minimum zu beschränken.

Myelosuppressive Wirkungen können zusätzlich zu jenen einer gleichzeitigen Chemotherapie auftreten. Bei Patienten mit schwerer und anhaltender Myelosuppression besteht ein hohes Risiko von infektiösen Komplikationen, die auch tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8). Falls solche Ereignisse beobachtet werden, sollte Carboplatin abgesetzt werden.

Kriterien für eine Dosisanpassung bei Patienten mit Knochenmarksuppression nach einer Dosis von Carboplatin werden in Abschnitt 4.2 angeführt; als Alternative zu einer Dosisreduktion kann auch die Verabreichung der vollen therapeutischen Dosis bis zur Normalisierung der Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen (Werte von $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$ bzw. $100\ 000/\text{mm}^3$) aufgeschoben werden. Die Behandlung von schweren hämatologischen Toxizitätsreaktionen kann unterstützende Maßnahmen, wie die Verabreichung von Antiinfektiva und supportive Transfusionen notwendig machen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie mit anderen Platinkomplexen wurden auch mit Carboplatin allergische Reaktionen beschrieben. Diese treten zumeist während der Infusion auf und erfordern einen Abbruch der Infusion und eine entsprechende symptomatische Behandlung. Kreuzreaktionen, die in manchen Fällen letal verlaufen können, wurden mit allen Platinkomplexen beschrieben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Die Patienten sind sorgfältig auf potenzielle allergische Reaktionen zu beobachten und supportiv zu behandeln, einschließlich der Gabe von Antihistaminika, Adrenalin und/oder Glucocorticoiden.

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fortschreiten zu einem Kounis-Syndrom berichtet (akuter allergischer Koronararterienspasmus mit möglichem Myokardinfarkt in der Folge, siehe Abschnitt 4.8). Das Kounis-Syndrom kann sich bei Patienten mit und ohne kardiale Risikofaktoren entwickeln und als Kombination aus kardialen und allergischen Symptomen oder als eigenständige Erkrankung auftreten. Ein koronarer Vasospasmus kann zusätzlich zur Spasmolytika-Behandlung mit Steroiden und Antihistaminika behandelt werden.

Neurologische Toxizität

Die periphere neurologische Toxizität ist zwar generell relativ häufig und leichter Art und zumeist auf Parästhesien und eine Verminderung der Reflexe der tiefen Sehnen beschränkt, sie ist aber bei Patienten über 65 Jahren und/oder mit Cisplatin vorbehandelten Patienten vermehrt zu beobachten. Neurologische Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen durchgeführt werden.

Sehstörungen einschließlich Verlust des Sehvermögens wurden bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion nach der Anwendung von Carboplatin in höherer als der empfohlenen Dosierung beschrieben. Der Verlust des Sehvermögens dürfte innerhalb einiger Wochen nach Absetzen dieser hohen Dosen zur Gänze oder zum größten Teil reversibel sein.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle von reversiblen posteriorem Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) wurden bei Patienten berichtet, die Carboplatin in einer Kombinationschemotherapie verabreicht erhielten. RPLS ist eine seltene, nach Absetzen der Therapie reversible und sich rasch entwickelnde neurologische Erkrankung, die als Manifestationen Krampfanfälle, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Erblindung und andere visuelle oder neurologische Störungen umfassen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnostik von RPLS beruht auf einer Bestätigung anhand einer bildgebenden Untersuchung des Gehirns, vorzugsweise mittels MRT (Magnetresonanztomographie).

Lebervenenverschlusskrankheit

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

Nierenfunktion

Carboplatin wird in erster Linie im Harn ausgeschieden. Daher muss bei Patienten mit einer Carboplatin Therapie die Nierenfunktion entsprechend überwacht werden. 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 erfordert die Behandlung mit Carboplatin daher besondere Vorsicht. Zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe Abschnitt 4.2. Im Gegensatz zu Cisplatin ist eine Hydratation vor und nach der Behandlung bei Carboplatin nicht erforderlich, da Carboplatin ein relativ geringes nephrotoxisches Potenzial zeigt. Allerdings kann eine vorhergehende Therapie mit Cisplatin oder eine Begleittherapie mit anderen nephrotoxisch wirkenden Arzneimitteln (z.B. Aminoglykoside) das Risiko einer Nephrotoxizität erhöhen.

Magen-Darm-Trakt

Carboplatin kann Erbrechen verursachen. Die Häufigkeit und Schwere kann durch Antiemetika (Selektive 5-HT₃-Antagonisten, z.B. Ondansetron oder substituierte Benzamide, z.B. Metoclopramid) vermindert werden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Exsikkose, Ascites und Pleuraerguss geboten.

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 TLS-Risiko, z.B. Patienten mit hoher Proliferationsrate, starker Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber zytotoxischen Wirkstoffen sollten engmaschig überwacht werden, und es sollten entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

In Studien mit einer Kombinationstherapie von Carboplatin mit Cyclophosphamid war die Wahrscheinlichkeit einer schweren Thrombozytopenie bei älteren mit Carboplatin behandelten Patienten höher als bei jüngeren Patienten. Da die Nierenfunktion bei älteren Patienten häufig eingeschränkt ist, sollte bei der Bestimmung der Dosis die Nierenfunktion berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Immunsuppressive Wirkungen/Verstärkte Anfälligkeit für Infektionen

Eine Anwendung von Lebendvakzinen oder lebend-attenuierten Vakzinen bei Patienten mit einer Immunbeeinträchtigung durch eine Chemotherapie einschließlich Carboplatin kann zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen. Eine Impfung mit einem Lebendvakzin sollte daher bei mit Carboplatin behandelten Patienten vermieden werden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, das Ansprechen auf solche Vakzine kann allerdings reduziert sein.

Sonstige Vorsichtsmaßnahmen

Störungen des Hörvermögens wurden unter Behandlung mit Carboplatin berichtet, wobei die Ototoxizität bei Kindern stärker ausgeprägt sein kann. Fälle von Hörverlust mit verzögertem Eintritt wurden bei pädiatrischen Patienten berichtet. Gehöruntersuchungen und eine langfristige audiometrische Nachbeobachtung werden daher vor allem bei Kindern empfohlen, aber auch bei Patienten mit Cisplatin-Vorbehandlung, hohen Carboplatindosen und Alter über 65 Jahren, da es Berichte über kumulative Ototoxizität im Zusammenhang mit Carboplatin gibt. Audiogramme werden daher vor Therapiebeginn, während der Behandlung sowie beim Auftreten von Hörsymptomen empfohlen. Im Falle einer klinisch relevanten Verschlechterung der Hörfunktion könnte eine Dosisumstellung oder ein Absetzen der Therapie erforderlich sein. Das Risiko einer Ototoxizität könnte bei gleichzeitiger Anwendung von anderen ototoxisch wirkenden Arzneimitteln (z.B. Aminoglykosiden) erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Das kanzerogene Potenzial von Carboplatin wurde nicht untersucht, aber Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität werden als karzinogen beschrieben.

Die Behandlung mit Carboplatin sollte nur bei normaler Funktion des blutbildenden Systems, der Leber und des Nervensystems bzw. nach Normalisierung der Funktion dieser Organe durchgeführt bzw. wiederholt werden.

Beim Umgang mit Carboplatin sollten, wie bei allen zytotoxisch wirksamen Substanzen, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden (siehe auch unter Hinweise für die Handhabung, Abschnitt 6.6).

Während und mindestens 7 Monate nach einer Therapie sind geeignete Maßnahmen vorzusehen, die eine Schwangerschaft sicher verhindern. Männer sollen ebenfalls während der Behandlung und bis zu 4 Monate danach kontrazeptive Maßnahmen ergreifen, da aufgrund des mutagenen Potentials von Carboplatin die Chromosomen in menschlichen Spermatozoen zerstört werden können. Bei Kinderwunsch wird vor Therapiebeginn eine Beratung bezüglich Spermakonservierung empfohlen. Schwangere sollten den Umgang mit Carboplatin vermeiden.

Aluminiumhaltige Ausstattungen sind beim Zubereiten und Verabreichen von Carboplatin nicht zu verwenden (siehe Abschnitt 6.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund des erhöhten Thromboserisikos bei Krebserkrankungen wird häufig eine Behandlung mit Antikoagulanzen eingesetzt. Die starke intraindividuelle Variabilität der Gerinnungsfähigkeit im Verlaufe von Krankheiten und die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen oralen Antikoagulanzen und Chemotherapien gegen Tumorkrankheiten erfordern daher bei Einsatz von oralen Antikoagulanzen häufigere Kontrollen der INR (International Normalised Ratio).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin mit Warfarin ist Vorsicht geboten, da Fälle mit erhöhten INR-Werten beschrieben wurden.

Gemeinsame Anwendung kontraindiziert

- Gelbfieber-Impfstoff: Risiko einer generalisierten und eventuell letalen Impfstoffkrankheit (siehe Abschnitt 4.3)

Gemeinsame Anwendung nicht empfohlen

- Lebend-attenuierte Impfstoffe (mit Ausnahme von Gelbfieber-Impfstoff): Risiko einer systemischen, möglicherweise letalen Krankheit. Dieses Risiko ist bei Patienten mit einer bestehenden Immunbeeinträchtigung durch ihre Grundkrankheit erhöht. Es wird nach Möglichkeit die Anwendung eines inaktivierten Impfstoffs (z.B. bei Poliomyelitis) empfohlen.
- Phenytoin, Fosphenytoin: Risiko einer Verschlechterung von Konvulsionen infolge einer Verminderung der gastrointestinalen Resorption durch das Zytostatikum oder Risiko einer Verstärkung der Toxizität oder eines Wirksamkeitsverlustes des Zytostatikums durch eine verstärkte hepatische Metabolisierung durch Phenytoin
- Eine Anwendung gemeinsam mit nephrotoxischen oder ototoxischen Arzneimitteln wie etwa Aminoglykosiden, Vancomycin, Capreomycin und Diuretika wird nicht empfohlen, da eine gemeinsame Anwendung aufgrund der durch Carboplatin bedingten Veränderungen der renalen Clearance dieser Substanzen zu einer vermehrten oder verstärkten Toxizität führen könnte, vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Gemeinsame Anwendung mit Vorsicht

- Ciclosporin (und damit auch Tacrolimus und Sirolimus): Übermäßige Immunsuppression mit Risiko einer Lymphoproliferation
- Schleifendiuretika: Eine gemeinsame Anwendung von Carboplatin mit Schleifendiuretika sollte aufgrund der kumulativen Nephro- und Ototoxizität mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Bei der Kombination von Carboplatin mit anderen myelosuppressiven Substanzen kann die Wirkung von Carboplatin und/oder der zusätzlich verordneten Arzneimittel auf das Knochenmark verstärkt werden. Bei Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit anderen nephrotoxisch wirkenden Substanzen erhalten, besteht aufgrund der herabgesetzten renalen Clearance von Carboplatin eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine stärker ausgeprägte und länger anhaltende Myelotoxizität.

Bei Anwendung von Carboplatin gemeinsam mit anderen emetogenen Arzneimitteln oder bei Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit vorhergehender emetogener Therapie wurde eine vermehrte Häufigkeit von Emesis beschrieben.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen entsprechend beraten werden, für die Dauer der Anwendung von Carboplatin eine Schwangerschaft zu vermeiden und während der Behandlung mit Carboplatin und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Carboplatin während der Schwangerschaft wurde nicht ermittelt. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Carboplatin hat sich bei der Ratte als embryotoxisch wie auch teratogen und in vivo und in vitro als mutagen erwiesen. Es wurden keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen durchgeführt. Carboplatin soll während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden. Bei einer Anwendung von Carboplatin während der Schwangerschaft muss die Patientin über die potenzielle Gefährdung des Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Carboplatin und seine aktiven Metaboliten wurden in der Muttermilch behandelter Mütter nachgewiesen. Wegen der Möglichkeit schwerwiegender schädlicher Wirkungen bei gestillten Säuglingen muss das Stillen während der Behandlung und für 1 Monat nach der letzten Dosis unterbrochen werden oder die Behandlung mit Carboplatin unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Carboplatin ist genotoxisch. Die männliche wie auch die weibliche Fertilität kann durch die Behandlung mit Carboplatin beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Mit Carboplatin behandelten Männern mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter ist anzuraten, während der Dauer ihrer Behandlung mit Carboplatin und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Methode zur Verhütung einer Schwangerschaft anzuwenden.

Sowohl Männer als auch Frauen sollen vor der Behandlung mit Carboplatin eine Beratung bezüglich einer Erhaltung der Fertilität einholen. Männlichen Patienten wird angeraten, sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen, da aufgrund der Carboplatin Therapie eine irreversible Unfruchtbarkeit auftreten kann.

Schwangeren und Patienten, bei denen während der Therapie eine Schwangerschaft eintritt, ist eine genetische Beratung zu ermöglichen.

Bei Patienten mit einer antineoplastischen Therapie kann es infolge einer Gonadensuppression, zu Amenorrhoe oder Azoospermie kommen. Diese Wirkungen sind offensichtlich von der Höhe der Dosis und der Dauer der Therapie abhängig und können irreversibel sein. Eine Prognose des Grades der Beeinträchtigung der testikulären und ovariellen Funktion wird durch die häufige Anwendung von Kombinationen mit verschiedenen antineoplastischen Therapien erschwert, wodurch sich auch die Bewertung der Wirkung der einzelnen Wirkstoffe schwierig gestaltet.

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

Es wurden keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Carboplatin kann Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen und Ototoxizität hervorrufen. Die Patienten sollten daher auf den möglichen Einfluss dieser Nebenwirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen beruht auf den kumulativen Daten für 1 893 Patienten mit einer Monotherapie mit Carboplatin und auf den Erfahrungen nach der Marktzulassung.

Die Liste der Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA-Terminologie und den folgenden Häufigkeitskategorien dargestellt:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/10\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Bezeichnung
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Behandlungsbedingte Sekundärtumore (einschließlich Promyelozytenleukämie, die 6 Jahre nach der Carboplatin Monotherapie und vorausgegangenen Strahlenbehandlung auftrat)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
	Nicht bekannt	Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Blutungen
	Selten	Fieber, Sepsis/septischer Schock
	Nicht bekannt	Hämolytische Anämie (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Knochenmarkinsuffizienz, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Hyponatriämie (Kausalzusammenhang mit Carboplatin nicht eindeutig feststellbar), Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie, Parästhesie, Verminderung der tiefen Sehnenreflexe, sensorische Störungen, Dysgeusie
	Gelegentlich	Zentralnervöse Symptome (häufig in Verbindung mit Antiemetika)
	Nicht bekannt	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), Schlaganfall*
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen (mit seltenen Fällen von Sehverlust)
	Nicht bekannt	Optikusneuritis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität wie Tinnitus und Hörverlust
Herzkrankungen	Häufig	Kardiovaskuläre Erkrankung*
	Nicht bekannt	Herzversagen*, ischämische koronare Herzkrankheiten (z.B. Myokardinfarkt, Herzstillstand, Angina pectoris, Myokardischämie), Kounis-Syndrom

Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Häufig	Atemwegerkrankung, interstitielle Lungenkrankheit, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Diarrhoe, Obstipation, Schleimhauterkrankung
	Nicht bekannt	Pankreatitis, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Schwere Leberfunktionsstörung (einschl. akuter Lebernekrose) bei Patienten mit höheren als den empfohlenen Carboplatindosen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hautstörung
	Selten	Exfoliative Dermatitis
	Nicht bekannt	Urtikaria, Ausschlag, Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Knochen- und Muskelstörungen
	Gelegentlich	Myalgie, Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Nierenfunktionsstörung
	Häufig	Erkrankungen des Urogenitalsystems, Hyperurikämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
	Gelegentlich	Grippeartige Symptome, Schüttelfrost, Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Nekrose an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Extravasation an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, allgemeine Befindlichkeitsstörung
Untersuchungen	Sehr häufig	Kreatinin-Clearance vermindert, Serumharnstoff erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, abnormale Leberfunktionstests, Senkung der Serumelektrolyte (Natrium, Kalzium, Kalium, Magnesium)
	Häufig	Erhöhtes Bilirubin, erhöhtes Kreatinin, erhöhte Serumharnsäurewerte

*Letal bei < 1 %, letal verlaufende kardiovaskuläre Ereignisse mit < 1 % umfassten Herzinsuffizienz, Embolie und Schlaganfall gemeinsam

Hämatologisch

Die dosislimitierende Nebenwirkung von Carboplatin ist Knochenmarksuppression, die sich in Form von Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie und/oder Anämie äußert und dosisabhängig ist. Bei der Behandlung mit Carboplatin in der höchsten verträglichen Dosis werden bei ca. 30 % der Patienten Thrombozytentiefstwerte von weniger als 50 000/mm³ gefunden und bei ungefähr 20 % der Patienten Leukozytentiefstwerte von weniger als 2 000/mm³. Die niedrigsten Werte werden zumeist zwei bis 3 Wochen nach der Verabreichung beobachtet und 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 Thrombozytenanzahl über $100\,000/\text{mm}^3$ und die Leukozytenanzahl über $2\,000/\text{mm}^3$ angestiegen ist.

Die Knochenmarksuppression kann durch Kombination von Carboplatin mit anderen myelosuppressiven Substanzen oder Therapien verstärkt werden.

Die Myelotoxizität ist bei vorbehandelten Patienten, vor allem bei solchen mit einer Vorbehandlung mit Cisplatin, und bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion stärker ausgeprägt. Bei Patienten mit schlechtem Leistungsstatus kam es ebenfalls zu verstärkter Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Wirkungen sind zwar normalerweise reversibel, führten aber bei 4 % und 5 % der mit Carboplatin behandelten Patienten zu infektiösen bzw. Blutungskomplikationen. Die Komplikationen führten bei weniger als 1 % der Patienten zum Tod.

Eine Anämie mit einem Hämoglobinabfall auf unter 8 g/100 ml wurde bei 15 % der Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet. Die Inzidenz der Anämie erhöht sich mit vermehrter Exposition mit Carboplatin.

Neurologisch

Periphere Polyneuropathien (in erster Linie Parästhesien und Abnahme der tiefen Sehnenreflexe) traten bei 4 % der Patienten unter Carboplatin auf. Bei über 65-jährigen Patienten, bei Patienten mit längerer Therapiedauer und/oder bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten dürfte das Risiko für solche Nebenwirkungen erhöht sein. Parästhesien als Folge einer Cisplatinbehandlung können bei einer nachfolgenden Carboplatinbehandlung weiter verschlimmert werden.

Klinisch signifikante sensorische Störungen (z.B. Sehstörungen oder Geschmacksveränderungen) traten bei 1 % der Patienten auf.

Die Gesamthäufigkeit von neurologischen Nebenwirkungen dürfte bei Patienten, die Carboplatin in Kombination erhalten, erhöht sein. Dies könnte auch im Zusammenhang mit längerer kumulativer Belastung stehen.

Ototoxizität

Subklinische Hörstörungen mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4 000 - 8 000 Hz) wurden anhand audiometrischer Untersuchungen ermittelt. In sehr seltenen Fällen wurde Hypoakusie berichtet. Bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten, die unter dieser Therapie einen Hörverlust ausbildeten, kann die Beeinträchtigung des Hörvermögens persistieren oder sich verschlechtern.

Klinisch signifikanter Hörverlust wurde bei Kindern beobachtet, denen höhere als die empfohlenen Carboplatin Dosen in Kombination mit anderen gehörschädigenden Arzneimitteln verabreicht wurden.

Gastrointestinal

Erbrechen tritt unter Carboplatin bei 65 % der Patienten auf, Übelkeit ohne Erbrechen bei 10 - 15 %. Schweres Erbrechen tritt bei etwa $\frac{1}{3}$ dieser Patienten auf. Bereits vorbehandelte Patienten scheinen eher zum Erbrechen zu neigen. Übelkeit und Erbrechen treten generell 6 - 12 Stunden nach Verabreichung von Carboplatin auf und klingen meist 24 Stunden nach der Carboplatinabgabe wieder ab. Durch Antiemetika können diese Erscheinungen im Allgemeinen beherrscht werden.

Erbrechen ist bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen emetogenen Arzneimitteln wahrscheinlicher.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen auf Carboplatin wurden bei weniger als 2 % der Patienten berichtet, z.B. Hautausschlag, Urtikaria, erythematöser Ausschlag ohne offensichtliche Ursache oder Pruritus. Diese Reaktionen sind angemessen supportiv zu behandeln.

Allergische Reaktionen, die entsprechende Behandlungsmaßnahmen (Antihistaminika, Glukokorticoide, Adrenalin) erfordern, wurden gelegentlich beschrieben. Dazu zählen Anaphylaxie/anaphylaktoide

Reaktionen (manchmal tödlich), anaphylaktischer Schock, Angioödeme, Gesichtssödem und Gesichtsrötung, Blutdruckabfall, Bronchospasmus, Schwindel, pfeifendes Atmen, Tachykardie und Pyrexie. Hypersensitivitätsreaktionen können bereits innerhalb weniger Minuten nach i.v. Gabe auftreten.

Nieren und Harnwege

Nierenfunktionsstörungen mit einem meist reversiblen Anstieg des Serumkreatinins und/oder des Harnstoffstickstoffes stellen für Carboplatin im Allgemeinen keine dosisbegrenzende Nebenwirkung dar. Die Kreatinin-Clearance stellt einen empfindlichen Parameter für die Nierenfunktion bei mit Carboplatin behandelten Patienten dar. Bei 27 % der Patienten mit Ausgangswerten von ≥ 60 ml/Min. wird eine Abnahme der Kreatinin-Clearance beobachtet. Bei Patienten mit bereits vor Therapiebeginn eingeschränkter Nierenfunktion treten Nierenfunktionsstörungen häufiger und ausgeprägter auf. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung muss die Carboplatindosis reduziert oder das Präparat abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.3).

Eine Hyperurikämie wird bei mit Carboplatin behandelten Patienten häufig beobachtet. Durch Allopurinolgaben können die erhöhten Serum-Harnsäurewerte wirksam gesenkt werden.

Ödembildungen sowie Hämaturie wurden beobachtet.

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 über das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Bei Dosierung von $1\ 600$ mg/m² wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytose, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet. Außerdem Nierenfunktionsstörungen mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate um 50 %, Neuropathien, Ototoxizität, Hyperbilirubinämie, Mukositis, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Hautrötungen, schwere Infektionen. Die Hörstörungen waren meist vorübergehend und reversibel.

Behandlung einer Überdosierung

Für eine Überdosierung mit Carboplatin steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Eine Knochenmarktransplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) können wirksame Maßnahmen bei der Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen sein. Eine Hämodialyse zur Entfernung von substanzspezifischem Material ist nur 3 Stunden nach der Carboplatin-gabe wirksam, da das aus der Substanz freigesetzte Platin in großem Maße an Plasmaproteine gebunden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, Andere antineoplastische Mittel, platinhaltige Verbindungen

ATC-Code: L01XA02

Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytozid. Carboplatin besitzt ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin. Die zytozide Wirkung beruht auf einer Quervernetzung der DNA-Einzel- und Doppelstränge durch Platinierung mit einer Störung der Matrizenfunktion der DNA.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Infusion einer Einzeldosis (i.v. über 1 Stunde) sinken die Plasmakonzentrationen von Gesamtplatin und freiem Platin (Ultrafiltrat) biphasisch nach einer Kinetik erster Ordnung. Für freies Platin und Gesamtplatin beträgt die initiale Halbwertszeit etwa 1 - 2 Stunden. Die terminale Halbwertszeit für freies Platin beläuft sich auf etwa 3 - 6 Stunden, während Gesamtplatin im Plasma eine terminale Halbwertszeit von ungefähr 5 Tagen aufweist. Es wird ein annähernd lineares Verhältnis zwischen der Dosis (im Bereich von 300 - 500 mg/m²) und der AUC von Gesamtplatin und freiem Platin im Plasma erreicht.

Bei über 4 Tage wiederholter Infusion von Carboplatin kumuliert die Substanz nicht im Körper. Innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung einer Dosis werden 85 % des Platins im Plasma an Proteine gebunden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen für Carboplatin beträgt 16 Liter.

Elimination

Carboplatin wird hauptsächlich über den Harn ausgeschieden, wobei 30 % der Dosis in unveränderter Form ausgeschieden werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 60 ml/Min. oder mehr werden nach 12 bzw. 24 Stunden 65 % bzw. 70 % der Dosis ausgeschieden

Bei Carboplatin korrelieren Gesamtkörperclearance, 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 Carboplatindosis in Abhängigkeit von der Clearance Einschränkung reduziert werden, da die myelosuppressive Wirkung von Carboplatin von der Fläche an filtrierbarem Platin unter der Konzentrations-Zeit-Kurve abhängig ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Toxizitätsstudien zeigten im Vergleich zu Cisplatin geringe nephrotoxische und geringere emetische Eigenschaften, hingegen eine deutlichere Myelosuppression.

Carboplatin ist *in vitro* und *in vivo* genotoxisch, zeigt toxische Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane und ist bei Ratten embryotoxisch und teratogen. Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Auch wenn keine Untersuchungen zum karzinogenen Potential von Carboplatin durchgeführt wurden, wurde die Karzinogenität von Substanzen mit ähnlichem Wirkmechanismus und mit ähnlicher Mutagenität mitgeteilt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bei Kontakt mit Aluminium wird Carboplatin abgebaut. Da Aluminium das Platin aus dem Carboplatinmolekül unter Bildung einer schwarzen Ausfällung verdrängt, was mit einem Aktivitätsverlust verbunden ist, sind für die Zubereitung und Verabreichung keine Nadeln, Spritzen, Katheter oder Infusionsbestecke aus Aluminium zu verwenden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme! Restmengen verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus durchsichtigem Glas (Typ I) mit latexfreiem Chlorobutyl Stopfen und Aluminiumverschluss mit Flip-Off-Kappe aus Kunststoff. Die Durchstechflasche ist mit einer schützenden, durchsichtigen Kunststoffhülle (Onco-Tain) ummantelt.

Packungsgröße: 1 x 45 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Wie bei allen zytotoxischen Substanzen sind beim Umgang mit Carboplatin entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (Handschuhe, Schutzmaske, Schutzkleidung, Luftabzug), Haut- und Schleimhautkontakte sind zu vermeiden.

Sollte die Lösung versehentlich auf Haut oder Schleimhaut gelangen, so sind die betroffenen Stellen sofort gründlich mit Wasser und Seife zu reinigen. Schwangere Frauen sollten nicht mit Carboplatin hantieren.

Carboplatin kann mit 5 %iger Glukoselösung oder 0,9 %iger NaCl-Lösung zur Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung weiter bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml verdünnt werden. Nach diesen Vorschriften hergestellte Lösungen von Carboplatin mit Glucose sind bei Raumtemperatur 8 Stunden, im Kühlschrank bei 4°C bis zu 24 Stunden stabil. Bei Verdünnung mit 0,9 %iger NaCl-Lösung und Lagerung bei 25°C zeigt Carboplatin einen Abbau im Ausmaß von etwa 5 % der ursprünglichen Konzentration innerhalb von 24 Stunden. Zusätzlich gelten 0,9 %ige NaCl-Lösungen nicht nur aufgrund des Verlustes an Wirkstoff als nicht geeignet, sondern auch aufgrund der Möglichkeit einer Umwandlung zu Cisplatin mit einem damit verbundenen Risiko für eine verstärkte Toxizität. Falls Carboplatin für eine längere i.v. Infusion vorgesehen ist, wird daher empfohlen, Carboplatin nicht in 0,9 %iger NaCl-Lösung zu verdünnen.

Carboplatin enthält keine Konservierungsstoffe. Die Lösungen sollten deshalb nach Überschreiten dieses Zeitraumes nicht mehr angewendet werden. Eine mikrobielle Kontamination ist zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen für zytotoxische Stoffe zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21069

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.08.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

04.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten