

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Neocarbo 10 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1 Durchstechflasche mit 5 ml enthält 50 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 15 ml enthält 150 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 45 ml enthält 450 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 60 ml enthält 600 mg Carboplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis annähernd farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Neocarbo ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Carboplatin ist ausschließlich intravenös anzuwenden. Die empfohlene Carboplatin-Dosis für nicht vorbehandelte Erwachsene mit normaler Nierenfunktion beträgt 400 mg/m² als intravenöse Einzeldosis, gegeben als Infusion über 15-60 Minuten. Alternativ kann die Dosierung nach der Calvert-Formel berechnet werden.

Gesamtdosis (mg) = angestrebter AUC-Wert [mg/ml x min] x (GFR [ml/min] + 25)

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

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

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

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/Cyclophosphamid/Cisplatin
- Chemotherapie mit 5 oder mehr verschiedenen Wirkstoffen
- Strahlentherapie ≥ 4.500 rad, fokussiert auf ein Feld von 20x20 cm oder auf mehr als ein Feld

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

Die Behandlung sollte erst 4 Wochen nach der vorherigen Carboplatin-Behandlung wiederholt werden und/oder wenn die Neutrophilenzahl mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ betragen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren wie einer Vorbehandlung mit myelosuppressiv wirksamen Arzneimitteln und deutlich herabgesetztem Allgemeinzustand (Grad 2-4 nach ECOG-Zubrod oder Karnofsky-Status unter 80) wird eine Reduktion der Anfangsdosis um 20-25 % empfohlen.

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min ist das Risiko für eine schwere Myelosuppression erhöht. Für die bestmögliche Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind entsprechende Dosisanpassungen erforderlich sowie eine häufige Kontrolle des Blutbildes und der Nierenfunktion.

Bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min darf Carboplatin nicht angewendet werden.

Kombinationstherapie

Für die bestmögliche Anwendung von Carboplatin in Kombination mit anderen myelosuppressiv wirksamen Arzneimitteln ist die Carboplatin-Dosis dem jeweils angewendeten Behandlungsschema anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Dosierungsempfehlung für diese Patientengruppe zu geben.

Ältere Patienten

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und/oder andere Platinverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere vorbestehende Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), es sei denn, der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt nach Einschätzung von Arzt und Patient die Risiken
- bestehende schwere Myelosuppression
- blutende Tumoren
- gleichzeitige Anwendung mit einer Gelbfiebertvakzine (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Anwendung chemotherapeutischer Krebsmittel erfahren sind.

Blutbild sowie Leber- und Nierenfunktionswerte müssen regelmäßig bestimmt werden, und das Arzneimittel sollte bei pathologischer Myelosuppression oder bei pathologischen Nieren- oder Leberfunktionswerten abgesetzt werden.

Eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes und der Thrombozyten im therapiefreien Intervall ist vor allem bei der Kombinationstherapie mit myelosuppressiv wirkenden Arzneimitteln zu empfehlen, um, falls erforderlich, Dosisanpassungen vornehmen zu können.

Hämatologische Toxizität

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

Anämie tritt häufig auf, ist kumulativ und erfordert sehr selten eine Transfusion.

Der Schweregrad der Myelosuppression ist bei vorbehandelten Patienten (insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin) und/oder bei eingeschränkter Nierenfunktion höher. Die initialen Dosierungen von Carboplatin sollen bei diesen Patientengruppen entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2) und die Wirkungen sollten durch häufige Blutbildkontrollen zwischen den Zyklen engmaschig überwacht werden.

Die myelosuppressive Wirkung kann additiv zu denen der begleitenden Chemotherapie sein. Für Patienten mit schwerer und anhaltender Myelosuppression besteht ein hohes Risiko für infektiöse Komplikationen einschließlich tödlichen Ausganges (siehe Abschnitt 4.8). Falls eines dieser Ereignisse auftritt, sollte die Therapie mit Carboplatin unterbrochen und eine Dosisanpassung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

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

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

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das hämolytisch-urämische Syndrom ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Die Therapie mit Carboplatin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen, hämolytischen Anämie abgebrochen werden. Anzeichen dafür sind rasch fallende Hämoglobinwerte mit gleichzeitiger Thrombozytopenie und Erhöhung von Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff im Blut oder LDH. Ein Nierenversagen ist nach Beendigung der Therapie möglicherweise nicht reversibel und eine Dialyse kann erforderlich sein.

Lebervenenverschlusskrankheit

Fälle von Lebervenenverschlusskrankheit (sinusoidales Obstruktionssyndrom) 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 sind, überwacht werden.

Tumorlysesyndrom (TLS)

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

Allergische Reaktionen

Wie bei anderen Platin-haltigen Arzneimitteln kann es zu, am häufigsten während der Infusion auftretenden, allergischen Reaktionen kommen, die unter Umständen einen Abbruch der Infusion und eine entsprechende symptomatische Behandlung erforderlich machen können. In manchen Fällen tödlich verlaufende Kreuzreaktionen wurden bei allen Platin-haltigen Verbindungen berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

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

Nephrotoxizität

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 Carboplatin mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Neurotoxizität

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

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

Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Bei Patienten, die in einer Kombinations-Chemotherapie mit Carboplatin behandelt wurden, ist über Fälle eines reversiblen posterioren Leukenzephalopathie-Syndroms (RPLS) berichtet worden. RPLS ist eine seltene, nach Absetzen der Therapie reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Erkrankung, die zu Krampfanfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose von RPLS basiert auf der Bestätigung durch bildgebende Verfahren des Gehirns, vorzugsweise MRI (Magnetic Resonance Imaging).

Ototoxizität

Unter der Behandlung mit Carboplatin wurde über Höreinbußen berichtet. Ototoxizität kann bei Kindern ausgeprägter sein. Über Fälle von Hörverlust mit verzögertem Auftreten wurde bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Audiometrische Langzeitkontrollen werden in dieser Patientengruppe empfohlen.

Sonstige

Die Anwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunabwehr durch Chemotherapeutika geschwächt ist, darunter Carboplatin, kann zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen. Die Impfung mit einer Lebendvakzine sollte bei Patienten, die Carboplatin erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können appliziert werden; allerdings kann das Ansprechen auf solche Vakzine vermindert sein.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Carboplatin bei Kindern wurden nicht systematisch untersucht.

Ältere Patienten

In Studien zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid kam es bei älteren Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, mit höherer Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von schwerer Thrombozytopenie als bei jüngeren Patienten.

Da die Nierenfunktion bei älteren Patienten häufig vermindert ist, sollte die Nierenfunktion bei der Festlegung der Dosierung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

- Gelbfiebertvakzine: Risiko einer tödlich verlaufenden generalisierten Impfkrankheit (siehe Abschnitt 4.3)

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

- Attenuierte Lebendimpfstoffe (außer Gelbfieber): Risiko einer systemischen, möglicherweise tödlich verlaufenden Erkrankung. Dieses Risiko ist erhöht bei Personen, die aufgrund ihrer Grunderkrankung bereits immunsupprimiert sind. Sofern vorhanden, ist ein inaktivierter Impfstoff (Poliomyelitis) anzuwenden.
- Phenytoin, Fosphenytoin: Risiko einer Exazerbation von Krampfanfällen infolge einer verminderten gastrointestinalen Resorption von Phenytoin durch den zytotoxischen Wirkstoff oder Risiko einer Toxizitätsverstärkung oder eines Wirksamkeitsverlusts des zytotoxischen Wirkstoffs durch erhöhte hepatische Metabolisierung durch Phenytoin

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten

- Ciclosporin (und durch Extrapolation auch Tacrolimus und Sirolimus): übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation
- Aminoglykoside: Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin und Aminoglykosid-Antibiotika ist wegen der kumulativen Nephro- und Ototoxizität, insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten, Vorsicht geboten.
- Schleifendiuretika: Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin und Schleifendiuretika ist wegen der kumulativen Nephro- und Ototoxizität Vorsicht geboten.
- Komplexbildner: Die gleichzeitige Anwendung von Carboplatin und Komplexbildnern 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.

Bei der Kombination von Carboplatin mit myelosuppressiv wirkenden Substanzen kann die Wirkung von Carboplatin und/oder der zusätzlich verordneten Arzneimittel auf das Knochenmark verstärkt werden.

Obwohl Carboplatin ein relativ stabiler Komplex ist, darf es nicht mit Aluminium-haltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden, da theoretisch seine antineoplastische Wirkung hierdurch herabgesetzt werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Carboplatin kann den Fetus schädigen, wenn es in der Schwangerschaft angewendet wird. Carboplatin wirkte bei Ratten, welche das Arzneimittel während der Organogenese erhielten, nachweislich embryotoxisch und teratogen. Bei Schwangeren wurden keine kontrollierten Studien durchgeführt. Carboplatin sollte deshalb nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und mindestens 6 Monate nach der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, muss die Patientin über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, den Eintritt einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die Muttermilch übertritt. Wenn die Behandlung während der Stillzeit erforderlich wird, muss abgestillt werden.

Fertilität

Bei Patienten, die eine antineoplastische Therapie erhalten, kann es zur Gonadensuppression mit Amenorrhö bzw. Azoospermie kommen. Diese Effekte scheinen mit der Dosis und der Therapiedauer zusammenzuhängen und können irreversibel sein. Die Vorhersage des Ausmaßes der Einschränkung der Hoden- bzw. Ovarialfunktion wird durch die häufige Anwendung von Kombinationen mehrerer antineoplastischer Substanzen erschwert, wodurch die Beurteilung der Wirkungen der Einzelsubstanzen schwierig wird.

Carboplatin ist genotoxisch. Männlichen Patienten im geschlechtsreifen Alter, die mit Carboplatin behandelt werden, wird empfohlen, während und für mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit nach der Therapie mit Carboplatin über eine Konservierung der Samenflüssigkeit beraten zu lassen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Carboplatin kann jedoch Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen, Ototoxizität und Überempfindlichkeitsreaktionen mit Blutdruckabfall hervorrufen. Die Patienten sind daher vor dem möglichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu warnen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben der berichteten Nebenwirkungen basieren auf dem kumulativen Datenbestand von 1.893 Patienten, die Carboplatin als Einzelsubstanz erhielten, sowie auf Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen.

Die Auflistung erfolgt nach Systemorganklasse, MedDRA „Preferred Term“ und Häufigkeit unter Verwendung folgender Häufigkeitskategorien:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

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)

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Terminus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
	Nicht bekannt	Pneumonie
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr selten	akute Promyelozytenleukämie
	Nicht bekannt	behandlungsbedingtes Zweitmalignom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Blutung*
	Nicht bekannt	Knochenmarkversagen, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Abnahme der Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium
	Nicht bekannt	Hyponatriämie, Anorexie, Dehydratation, Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	periphere Neuropathie, Parästhesie, verminderte tiefe Sehnenreflexe, sensorische Störung, Dysgeusie
	Nicht bekannt	Apoplexie*, reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörung
	Selten	Sehverlust
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität
Herzkrankungen	Häufig	Herzkreislauferkrankungen*
	Nicht bekannt	Herzversagen*, Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Erkrankung der Atemwege, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Durchfall, Obstipation, Schleimhauterkrankung
	Nicht bekannt	Stomatitis, Pankreatitis

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Terminus
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	schwere Leberfunktionsstörung (einschließlich akuter Lebernekrose)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Alopezie, Hauterkrankung
	Nicht bekannt	Urtikaria, Hautausschlag, Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Skelettmuskulaturerkrankung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Erkrankung des Urogenitaltrakts
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
	Gelegentlich	Fieber und Schüttelfrost
	Nicht bekannt	Nekrose an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Paravasation an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	renale Kreatinin-Clearance vermindert, Harnstoff im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leberfunktionswerte pathologisch
	Häufig	Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Myelosuppression ist die dosislimitierende Toxizität von Carboplatin. Bei Patienten mit normalen Ausgangswerten kommt es bei 25 % der Patienten zu Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen unter $50.000/\text{mm}^3$, bei 18 % der Patienten zu Neutropenie mit Granulozytenzahlen unter $1.000/\text{mm}^3$ und bei 14 % der Patienten zu Leukopenie mit Leukozytenzahlen unter $2.000/\text{mm}^3$. Der Nadir wird in der Regel an Tag 21 erreicht. Myelosuppression kann bei Kombination von Carboplatin mit weiteren myelosuppressiv wirkenden Substanzen oder Behandlungsformen verstärkt auftreten. Die 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 $\geq 100.000/\mu\text{l}$ und die Leukozytenzahl $\geq 4.000/\mu\text{l}$ beträgt.

Die Einschränkung der Knochenmarkfunktion ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, intensiver Vorbehandlung (insbesondere mit Cisplatin vorbehandelte Patienten) und mit einem Alter von mehr als 65 Jahren schwerer und länger anhaltend als bei Patienten ohne diese Risikofaktoren. Bei Patienten mit schlechtem Performance-Status kam es ebenfalls verstärkt zu Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Effekte sind zwar in der Regel reversibel, wenn Carboplatin nach den Empfehlungen in der Dosierungsanleitung angewendet wird, führten jedoch bei 4 % bzw. 5 % der mit Carboplatin behandelten Patienten zu infektiösen bzw. hämorrhagischen Komplikationen. Diese Komplikationen führten bei weniger als 1 % der Patienten zum Tode. Die Dosierung sollte entsprechend angepasst werden. In Ausnahmefällen kann eine Erythrozytensubstitution notwendig werden.

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

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen auf Carboplatin wurden bei weniger als 2 % der Patienten beobachtet. Sie äußern sich in der Regel durch Ausschlag, Urtikaria, Erythem, Pruritus und Fieber ohne erkennbare Ursache. Anaphylaktoide Reaktionen, in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf, können innerhalb von Minuten nach Injektion des Arzneimittels auftreten: Gesichtssödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Eine Hyperurikämie wird bei 25 % der mit Carboplatin behandelten Patienten beobachtet. Durch Allopurinol-Gabe können die erhöhten Serum-Harnsäurewerte wirksam gesenkt werden. Abnahmen der Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium treten bei 29 %, 20 %, 22 % bzw. 29 % der Patienten auf. Insbesondere wurde über Fälle einer früh auftretenden Hyponatriämie berichtet. Die Elektrolytverluste sind geringfügig und verlaufen meist ohne klinische Symptome.

Erkrankungen des Nervensystems

Periphere Neuropathien, die sich meist durch Kribbeln, Taubheitsgefühl (Parästhesie) und/oder eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe äußern, werden mit einer Häufigkeit von 4 % beschrieben. Bei Patienten über 65 Jahre oder bei Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt sind, sowie bei Patienten, die längerfristig mit Carboplatin behandelt werden, scheint ein erhöhtes Risiko zu bestehen. Parästhesien als Folge einer Cisplatin-Behandlung können bei einer nachfolgenden Therapie mit Carboplatin manchmal weiter verschlimmert werden.

Klinisch relevante sensorische Störungen (d. h. Sehstörungen und Geschmacksveränderungen) traten bei 1 % der Patienten auf. Die Gesamthäufigkeit neurologischer Nebenwirkungen scheint bei Patienten, die Carboplatin in Kombination erhalten, erhöht zu sein. Dies kann auch mit einer längeren kumulativen Exposition zusammenhängen. Zentralnervöse Symptome wurden gelegentlich berichtet und scheinen häufig auf Antiemetika-Therapie zurückzuführen zu sein.

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Hörstörungen außerhalb des Sprechbereichs mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4.000-8.000 Hz) wurden bei serienmäßigen audiometrischen Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 15 % gefunden. Über sehr seltene Fälle von Hypoakusis wurde berichtet.

Hörstörungen im Sprechbereich, meist verursacht durch Tinnitus, traten bei 1 % der Patienten auf. 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 Dosen als empfohlen von Carboplatin erhielten, traten klinisch signifikante Hörstörungen auf.

Herzerkrankungen und Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Erbrechen tritt bei 65 % der Patienten auf, von denen ein Drittel unter schwerem Erbrechen leidet. Übelkeit tritt bei weiteren 15 % auf. Vorbehandelte Patienten (insbesondere mit Cisplatin vorbehandelte Patienten) scheinen für Erbrechen anfälliger zu sein. Das Erbrechen begann ungefähr 6 Stunden nach der Verabreichung von Carboplatin. Es war von relativ kurzer Dauer. Diese Wirkungen klingen für gewöhnlich innerhalb von 24 Stunden nach Behandlung wieder ab und können im Allgemeinen mit Antiemetika wirksam behandelt oder verhindert werden. Erbrechen tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit auf, wenn Carboplatin in Kombination mit anderen emetogenen Substanzen angewendet wird. Die übrigen gastrointestinalen Beschwerden entsprachen Schmerzen bei 8 % der Patienten, Durchfall und Obstipation bei 6 % der Patienten.

Einzelfälle von Anorexie wurden berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Veränderungen der Leberfunktion wurden bei Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet, darunter ein Anstieg des Gesamtbilirubins bei 5 %, der SGOT bei 15 % und der alkalischen Phosphatase bei 24 % der Patienten. Diese Veränderungen waren in der Regel geringfügig und bei etwa der Hälfte der Patienten reversibel. Bei einzelnen Patienten, die sehr hohe Dosen von Carboplatin und autologe Knochenmarktransplantationen erhalten haben, trat eine schwere Erhöhung der Leberfunktionswerte auf. Fälle einer akuten, fulminanten Leberzellnekrose traten nach hoch dosierter Carboplatin-Gabe auf.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Therapiebeginn waren Nierenfunktionsstörungen häufiger und ausgeprägter als bei Patienten mit normaler Organfunktion. Ungeklärt ist derzeit, ob durch Bewässerungsprogramme bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine weitere Verschlechterung der Organfunktion vermieden werden kann. Bei mäßiggradigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30-59 ml/min) muss die Dosis von Neocarbo in Abhängigkeit von der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist Carboplatin kontraindiziert.

Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Andere Nebenwirkungen

Über das Auftreten einer akuten Promyelozytenleukämie 6 Jahre nach einer Monotherapie mit Carboplatin nach vorausgegangener Strahlentherapie wurde berichtet. Über Zweitmalignome nach Carboplatin enthaltenden zytostatischen Kombinationstherapien wurde berichtet.

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

In Einzelfällen trat ein hämolytisch-urämisches Syndrom auf.

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: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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, 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 > 500/µl bzw. > 25.000/µl erreicht.

Außerdem traten folgende nicht-hämatologische Nebenwirkungen auf: Nierenfunktionsstörungen mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate um 50 %, Neuropathien, Ototoxizität, Hyperbilirubinämie, Mukositis, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen mit Kopfschmerzen, Hautrötungen, schwere Infektionen. Die Hörstörungen waren meist vorübergehend und reversibel. Die Anwendung von höheren als den empfohlenen Dosierungen von Carboplatin wurde mit Sehverlust in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Die bei einer Überdosierung zu erwartenden Komplikationen wären mit Myelosuppression sowie einer eingeschränkten Leber-, Nieren- und Hörfunktion verbunden. Die Knochenmarktransplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) können wirksame Maßnahmen zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen darstellen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; andere antineoplastische Mittel; Platin-haltige Verbindungen

ATC-Code: L01XA02

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

Carboplatin verfügt über ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin, d. h. es bewirkt vorwiegend eine Vernetzung zwischen DNS-Strängen und innerhalb eines DNS-Stranges selbst. Unabhängig vom Implantationsort wies Carboplatin eine mit Cisplatin vergleichbare Wirksamkeit bei einer Vielzahl von Tumoren auf. Mittels alkalischer Elution und Untersuchungen zur DNS-Bindung konnten die qualitativ vergleichbaren Wirkmechanismen von Carboplatin und Cisplatin nachgewiesen werden. Wie Cisplatin verursacht Carboplatin Veränderungen in der superhelikalen Struktur der DNS, die einem „Effekt der Verkürzung der DNS“ entsprechen.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern sind nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Die wiederholte Gabe über 4 aufeinanderfolgende Tage führt zu keiner Kumulation von Platin im Plasma. Nach der Gabe von Carboplatin betrugen die terminalen Halbwertszeiten von ungebundenem ultrafiltrierbarem Platin und Carboplatin beim Menschen etwa 6 Stunden bzw. 1,5 Stunden. Während der initialen Phase liegt das meiste ultrafiltrierbare Platin als Carboplatin vor. Die terminale Halbwertszeit des Gesamtplatins im Plasma beträgt 24 Stunden. Etwa 87 % des Platins im Plasma ist 24 Stunden nach der Gabe an Protein gebunden. Carboplatin wird vorwiegend über den Urin ausgeschieden. Die Urin-Recovery beträgt nach 24 Stunden etwa 70 % der verabreichten Platin-Dosis. Der überwiegende Teil der Substanz wird innerhalb der ersten 6 Stunden ausgeschieden.

Gesamtkörper-Clearance, renale Clearance und Ausscheidung von ultrafiltrierbarem Platin korrelieren mit der glomerulären Filtrationsrate, jedoch nicht mit der tubulären Sekretionsrate.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Carboplatin wirkte bei Ratten embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 4.6). *In vivo* und *in vitro* ist es mutagen, und auch wenn das karzinogene Potenzial von Carboplatin nicht untersucht wurde, so wurden Verbindungen mit vergleichbarem Wirkmechanismus und vergleichbarer Mutagenität als karzinogen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Neocarbo darf nicht mit Aluminium-haltigen Geräten in Kontakt kommen bzw. nicht mit Aluminium-haltigen Infusionsbestecken, Spritzen oder Injektionsnadeln verabreicht werden, da Aluminium mit Carboplatin reagiert und Ausfällungen und/oder Wirkverlust verursachen kann.

Das Arzneimittel darf außer mit 5%iger Glucoselösung nicht mit anderen Arzneimitteln oder Verdünnungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Haltbarkeit nach Anbruch

Die chemisch-physikalische Haltbarkeit nach Anbruch wurde für 28 Tage bei 2-8 °C sowie bei Raumtemperatur unter Lichtschutz und für 8 Stunden bei Raumtemperatur ohne Lichtschutz gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Handhabung des Arzneimittels nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist dieses nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Mit 5%iger Glucoselösung zubereitete Infusionslösungen sind in Konzentrationen von 0,4 mg/ml, 2 mg/ml und 4,0 mg/ml für 28 Tage unter Lichtschutz bei 2-8 °C bzw. bei 20-25 °C physikalisch-chemisch stabil (verwendete Behältnismaterialien: PE, PVC, Glas).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch bzw. Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (Braunglas, Typ I) mit fluorpolymerbeschichtetem Chlorobutyl-Gummistopfen

- 1 Durchstechflasche (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
- 1 Durchstechflasche (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 15 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
- 1 Durchstechflasche (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 45 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
- 1 Durchstechflasche (mit oder ohne Kunststoffhülle) mit 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

Zytostatika dürfen nur mit besonderer Vorsicht gehandhabt werden. Ein unbeabsichtigter Kontakt sollte unbedingt vermieden werden. Hierzu gehören geeignete Vorsichtsmaßnahmen (wie z. B. das Tragen von Handschuhen) und Hände-Waschen mit Wasser und Seife nach Handhabung des Produktes. Beim Umgang mit Carboplatin sollten, wie bei allen gleichartigen zytotoxisch wirksamen Substanzen, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Die Zubereitung muss mit Schutzhandschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung durch hierfür ausgebildetes Personal erfolgen.

Die Empfehlungen zur sicheren Handhabung von Zytostatika des Merkblattes „Zytostatika im Gesundheitsdienst“ der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege sind zu beachten.

Neocarbo darf nur verwendet werden, wenn das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung klar und das Behältnis unversehrt ist. Es dürfen keine sichtbaren Partikel erkennbar sein.

Schwangeres Personal sollte mit Carboplatin nicht in Kontakt kommen.

Haut- und Schleimhautkontakte mit Carboplatin sind zu vermeiden! Im Falle einer Kontamination müssen die betroffenen Stellen sofort mit reichlich Wasser abgespült werden. Bei Überempfindlichkeit gegen Platin können Hautreaktionen auftreten, die mit einer Creme behandelt werden können.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

43536.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. März 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig