

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Carboplatin

1 Durchstechflasche mit 5 ml Infusionslösung enthält 50 mg Carboplatin.
 1 Durchstechflasche mit 15 ml Infusionslösung enthält 150 mg Carboplatin.
 1 Durchstechflasche mit 45 ml Infusionslösung enthält 450 mg Carboplatin.
 1 Durchstechflasche mit 60 ml Infusionslösung enthält 600 mg Carboplatin.
 1 Durchstechflasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 1000 mg Carboplatin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt:

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

Palliative Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Erwachsene

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

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

Die Therapiekurse sollten nicht früher als in 4-wöchigen Abständen wiederholt werden und/oder wenn die Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ und die Leukozytenzahl $\geq 4.000/\mu\text{l}$ betragen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren (Vorbehandlung mit myelosuppressiv wirksamen Medikamenten und/oder Strahlentherapie, deutlich herabgesetzter Allgemeinzustand) sollte die Anfangsdosis auf 300–320 mg Carboplatin/m² KOF herabgesetzt werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren ist während des ersten und bei den nachfolgenden Therapiekursen die Anpassung

der Carboplatin-Dosierung an den Allgemeinzustand erforderlich.

Kinder

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance $< 60 \text{ ml/min}$) muss die Carboplatin-Dosis reduziert und der glomerulären Filtrationsrate angepasst werden. Eine engmaschige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion, des Blutbildes, der Elektrolyte und der Thrombozyten ist grundsätzlich erforderlich.

Bei einer glomerulären Filtrationsrate von 30–60 ml/min sollte Carboplatin in Abhängigkeit vom Ausgangswert der Thrombozyten in folgender Dosierung verabreicht werden:

Thrombozytenausgangswerte	Gesamtdosis Carboplatin
$> 200.000/\mu\text{l}$	450 mg
$100.000 - 200.000/\mu\text{l}$	300 mg

Bei einer glomerulären Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min}$ darf Carboplatin nicht angewendet werden.

Dosierung nach AUC (Area Under the Curve)

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

Formel nach Calvert:

Gesamtdosis (mg) = (angestrebter AUC-Wert*) \times (GFR [glomeruläre Filtrationsrate] + 25)

Hinweis:

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

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

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

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/ Cyclophosphamid/Cisplatin

- Chemotherapie mit 5 oder mehr verschiedenen Wirkstoffen oder
- Strahlentherapie $\geq 4500 \text{ rad}$, fokussiert auf ein Feld von $20 \times 20 \text{ cm}$ oder auf mehr als ein Feld

Kombinationschemotherapie

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

Art und Dauer der Anwendung

axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung darf nur intravenös verabreicht werden. Die Lösung wird als intravenöse Kurzzeit-Infusion über 15–60 Minuten verabreicht.

Die Lösung kann mit 50 mg/ml (5%) Glucoselösung zur Infusion oder 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung zur Infusion weiterverdünn werden. Zu Stabilitätsangaben und Aufbewahrungsbedingungen siehe Abschnitte 6.3 und 6.4. Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

Hinweise

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

Eine generelle zeitliche Begrenzung der Therapie mit axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung ist nicht vorgesehen. Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver (fortschreitender) Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Carboplatin und/oder andere Platinverbindungen
- bestehender Schwangerschaft
- während der Stillzeit
- schwerer vorbestehender Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min}$)
- bestehender schwerer Knochenmarksdepression
- blutenden Tumoren
- Kindern, da bei diesen Patienten noch nicht genügend Erfahrungen mit Carboplatin vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Vor Therapiebeginn und vor jedem Therapiekurs sollten Blutbild, Elektrolyte und

Thrombozyten sowie die Leber- und die Nierenfunktion kontrolliert werden.

Eine engmaschige Kontrolle des Blutbildes und der Thrombozyten im therapiefreien Intervall ist vor allem bei der Kombinations-therapie mit knochenmarkshemmenden Medikamenten zu empfehlen, um, falls erforderlich, Dosisanpassungen vornehmen zu können.

Kontrollen der Nierenfunktion sowie neurologische Untersuchungen sollten regelmäßig erfolgen.

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 axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die in der Vorgeschichte mit platinhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden, ist das Risiko allergischer Reaktionen, einschließlich Anaphylaxie erhöht (siehe Abschnitt 4.8).

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

Männern im geschlechtsreifen Alter, die mit axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Carboplatin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen (siehe Abschnitt 5.3). Kontrazeptive Maßnahmen bzw. Abstinenz werden empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung mit knochenmarksschädigend wirkenden Substanzen kann die Wirkung von axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung und/oder der zusätzlich verordneten Medikamente auf das Knochenmark verstärkt werden.

Während der Therapie mit axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung kann durch die Verabreichung von nephro- und/oder ototoxisch wirkenden Arzneimitteln (z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) die Organtoxizität der Medikamente erhöht werden.

Über eine Verminderung des Phenytoin-Serumspiegels bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin und Phenytoin, die zu einem Wiederauftreten von Krampfanfällen führte und eine Erhöhung der Phenytoin-Dosierung erforderlich machte, wurde berichtet. Während der Behandlung mit axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung sollten daher die Phenytoin-Serumspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um dem Auftreten von Krampfanfällen durch eine rechtzeitige Anpassung der Phenytoin-Dosierung vorzubeugen. Nach Abschluss der Behandlung muss die Phenytoin-Dosis gegebenenfalls erneut eingestellt werden.

Die gleichzeitige Gabe von axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung und Komplexbildnern sollte vermieden werden, da dies theoretisch zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung führen kann. Im Tierexperiment und in der Klinik wurde allerdings die antineoplastische Wirkung von axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung durch Diethyldithiocarbamat nicht beeinflusst.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Carboplatin kann erbgutschädigend wirken und hat embryotoxische und teratogene Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.3).

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

Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Während der Behandlung darf nicht gestillt werden. Wird eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich, ist abzustillen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Carboplatin kann Übelkeit und Erbrechen verursachen und dadurch indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Augenerkrankungen

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Bei der Behandlung mit Carboplatin in der höchsten verträglichen Dosis werden bei ca. 30 % der Patienten Thrombozytentiefstwerte von weniger als 50.000/µl und bei ungefähr 20 % der Patienten Leukozytentiefstwerte von weniger als 2.000/µl gefunden. Der Nadir wird bei der Monotherapie meist nach 21 Tagen erreicht, bei Kombinationstherapie nach 15 Tagen. Die Thrombozyten und Leukozyten haben meist nach 28 Tagen ihre Ausgangswerte wieder erreicht. Manchmal erfolgt der Anstieg der Thrombozyten und Leukozyten auf ihre Ausgangswerte erst nach 35 bzw. 42 Tagen. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Carboplatin erst wiederholt werden, wenn die Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ und die Leukozytenzahl $\geq 4.000/\mu\text{l}$ beträgt.

Ein Hämoglobininabfall auf $\leq 9,5 \text{ g}/100 \text{ ml}$ wird bei 48 % der Patienten beobachtet.

Anämie tritt häufig auf und kann kumulativ sein. Fälle von febriler Neutropenie wurden berichtet.

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

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

In Ausnahmefällen kann eine Erythrozytensubstitution notwendig werden. Infektionen und/oder Blutungen wurden manchmal beobachtet. In Einzelfällen können diese Komplikationen lebensbedrohlich verlaufen.

In Einzelfällen trat ein hämolytisch-urämisches Syndrom auf.

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

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Ein meist reversibler Anstieg von Leberenzymen, der nicht eindeutig auf die maligne Erkrankung zurückgeführt werden konnte, wurde nach Verabreichung von Carboplatin in den hier empfohlenen Dosierungen mit einer Häufigkeit von 15–36 % beobachtet. Diese Laborwertveränderungen führten jedoch bei keinem Patienten zum Therapieabbruch. In einem Fall kam es nach der hochdosierten Anwendung von Carboplatin (270 mg/m² KOF an fünf aufeinanderfolgenden Tagen) zu einer akuten, fulminant verlaufenden Leberzellnekrose.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Übelkeit ohne Erbrechen wird nach Carboplatin bei 25 % der Patienten und Übelkeit mit Erbrechen bei 53 % der Patienten beobachtet. Bei vorbehandelten Patienten, insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin, scheint Erbrechen häufiger aufzutreten. 36 % der Patienten hatten leichtes Erbrechen, welches keine antiemetische Therapie erforderte. 16 % der Patienten hatten Erbre-

chen, das eine antiemetische Therapie notwendig machte. Medikamentös nicht beherrschbares Erbrechen wurde bei 1 % der Patienten beobachtet. Das Erbrechen begann ungefähr 6 Stunden nach der Verabreichung von Carboplatin. Es war von relativ kurzer Dauer und klang nach 24 Stunden meist wieder ab.

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

Schmerzhafte, gastrointestinale Beschwerden traten bei 17 % der Patienten auf. Diarrhö oder Obstipation traten bei 6 % bzw. 4 % der Patienten auf. Einzelfälle von Anorexie wurden berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Periphere Polyneuropathien, die sich meist durch Kribbeln, Taubheitsgefühl und/oder eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe äußern, werden mit einer Häufigkeit von 6 % beschrieben. Bei älteren Patienten über 65 Jahre oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt sind, sind diese Nebenwirkungen ausgeprägter und häufiger. Parästhesien als Folge einer Cisplatin-Behandlung können bei einer nachfolgenden Therapie mit Carboplatin manchmal weiter verschlimmert werden. Zentralnervöse Symptome wurden gelegentlich berichtet und scheinen häufig auf Antiemetika-Therapie zurückzuführen zu sein.

Geschmacksveränderungen wurden gelegentlich beobachtet.

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

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Bei der Verabreichung von axicarb® 10 mg/ml Infusionslösung ohne Bewässerungsprogramme und forcierte Diurese treten Nierenfunktionsstörungen mit einem meist reversiblen Anstieg des Serumkreatinins und/oder des Harnstoffstickstoffs mit einer Häufigkeit von 15 % auf.

Eine Abnahme der Kreatininclearance unter 60 ml/min, die meist reversibel ist, wird manchmal beobachtet.

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

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Eine Hyperurikämie wird in ca. 25 % der mit Carboplatin behandelten Patienten beobachtet. Durch Allopurinol-Gabe können die erhöhten Serum-Harnsäurewerte wirksam gesenkt werden.

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

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen werden nach Carboplatin bei weniger als 2 % der Patienten beobachtet. Sie äußern sich in der Regel durch Ausschlag, Urtikaria, Juckreiz, Fieber und/oder Hautrötungen. Während der Infusion von Carboplatin können in Einzelfällen Hypersensitivitätsreaktionen mit Bronchospasmus und Blutdruckabfall sowie anaphylaktischer Schock auftreten, die entsprechende Behandlungsmaßnahmen (Antihistaminika, Glukocorticoide, Adrenalin) erfordern.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Haarausfall

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

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

Gefäßerkrankungen

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

Fälle von Hypertonie wurden berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Das Auftreten von Zweitmalignomen bei Gabe von Carboplatin-haltigen Mehrfachkombinationen wurde berichtet, jedoch ist der ursächliche Zusammenhang mit Carboplatin nicht geklärt.

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

4.9 Überdosierung

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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

Die Tiefstwerte der Granulozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins wurden zwischen den Tagen 9–25, im Median zwischen den Tagen 12–17, beobachtet. Nach

8–14 (Median 11) Tagen hatten die Granulozyten und nach 3–8 (Median 7) Tagen die Thrombozyten wieder Werte von $\geq 500/\mu\text{l}$ bzw. $\geq 25.000/\mu\text{l}$ erreicht.

Außerdem traten folgende nicht-hämatologische Nebenwirkungen auf: Nierenfunktionsstörungen mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate um 50 %, Neuropathien, Ototoxizität, Sehverlust, Hyperbilirubinämie, Mukositis, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen mit Kopfschmerzen, Hautrötungen, schwere Infektionen. Die Hörstörungen waren meist vorübergehend und reversibel.

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastisch wirksame Substanz, Platinderivat aus der Reihe der Schwermetallkomplexe ATC-Code: L01XA02

Carboplatin wirkt antineoplastisch und zytotoxisch.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nach der intravenösen Gabe sind die Spitze des Plasmaspiegels, die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve an unveränderter Substanz, filterbarem Platin und Gesamtplatin linear abhängig von der verabreichten Carboplatindosis.

Nach intravenöser Verabreichung von Carboplatin als Kurzzeitinfusion (< 1 h) fällt der Plasmaspiegel biphasisch exponentiell ab.

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

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

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

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und chronische Toxizität

Die letalen Dosen bei der Maus nach intravenöser Einzelgabe und nach multipler intravenöser Gabe täglich über 5 Tage sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Siehe Tabelle rechts

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

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

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

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

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

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

Reversible Leukozytopenie, Retikulozytopenie und Thrombozytopenie traten zwischen den Tagen 16–23 nach der Gabe von Carboplatin in der TDH auf. Diese hämatologischen Parameter hatten am Tag 30 nach der Verabreichung ihre Ausgangswerte wieder erreicht. Eine geringfügige Abnahme des Hämoglobins, der Erythrozyten und des Hämatokrits wurde ebenfalls gefunden. Nach Verabreichung der LD war die myelosuppressive Wirkung von Carboplatin ver-

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

gleichbar bis ausgeprägter. Ein reversibler Anstieg der AP und SGPT wurde durch Carboplatin in der TDH induziert.

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

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

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

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mutagene Wirkungen und Chromosomen-Aberrationen wurden in der Zellkultur nachgewiesen. Aufgrund dieser Daten muss angenommen werden, dass Carboplatin erbgutverändernd und kanzerogen wirkt.

Eine Langzeitstudie zur Kanzerogenität liegt nicht vor.

Reproduktionstoxizität

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

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

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

Die Nahrungsaufnahme und Zunahme des Körpergewichts war bei den Muttertieren, die Carboplatin in Dosierungen von 36 und 48 mg/m² KOF erhalten hatten, geringer als bei den Tieren, welche mit niedrigeren Dosierungen behandelt worden waren, und bei der Kontrollgruppe. In den Behandlungsgruppen wurden bei den Feten Anomalien an äußeren und inneren Organen beobachtet. Es wurden Vergrößerungen der Gehirnkammer, Hernien und Tumore im Abdominalraum und Herzdyslokationen gefunden. Diese Veränderungen wurden bei den Feten

der mit 24 mg/m² KOF behandelten Tiere gelegentlich und in der nächsthöheren Dosierungsstufe häufiger beobachtet. In der Tiergruppe, die mit der höchsten Carboplatin-Dosis behandelt worden war, konnten nur drei Feten untersucht werden. Hierbei wurden keine Anomalien gefunden.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Carboplatin sollte nicht mit Aluminium-haltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden, da Aluminium mit Carboplatin reagiert und Ausfällung verursachen und dadurch die antineoplastische Wirksamkeit herabgesetzt werden kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Die Arzneimittel sollen nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Haltbarkeit nach Öffnen des Behältnisses und nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 72 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.

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 und sollte eine Frist von 24 Stunden bei

2–8 °C nicht überschreiten, es sein denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und nachweisbar aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Aseptische Arbeitsweise vorausgesetzt, gelten folgende Stabilitätsangaben (physikalisch-chemisch) für zubereitete Infusionslösungen:

Mit 50 mg/ml (5 %) Glucoselösung zur Infusion zubereitete Infusionslösungen sind in Konzentrationen von 0,4–2 mg/ml für 72 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtschutz physikalisch-chemisch stabil.

Mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung zur Infusion zubereitete Infusionslösungen sind in einer Konzentration von 2 mg/ml bei 2–8 °C unter Lichtschutz für 24 Stunden physikalisch-chemisch stabil. Es wird aber empfohlen, mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung zur Infusion zubereitete Infusionslösung unmittelbar nach Zubereitung zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Ph.Eur. Typ I) mit Brombutyl-Gummistopfen und Aluminiumbördelkappe, gefüllt mit einer klaren Lösung.

Originalpackungen mit 1 [N 1] und 10 [N 2] Durchstechflasche(n) mit je 5 ml (50 mg)/15 ml (150 mg)/45 ml (450 mg)/60 ml (600 mg)/100 ml (1000 mg) Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Carboplatin sollte nicht mit Aluminiumhaltigen Teilen (z. B. Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln) in Kontakt kommen, da Aluminium mit Carboplatin reagiert und Ausfällung verursachen und dadurch die antineoplastische Wirkung herabgesetzt werden kann.

Entsorgungsvorschriften für Zytostatika sind zu beachten!

7. INHABER DER ZULASSUNG

axios Pharma GmbH
 Hauptstrasse 198
 33647 Bielefeld
 Tel: 0521 9 88 35 0
 Fax: 0521 9 71 74 78
 e-mail: info@axios-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

39079.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10/12/1997//04/01/2006

10. STAND DER INFORMATION

12/2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin