

1. Bezeichnung des Arzneimittels

HAEMATO-carb 10 mg/ml

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Durchstechflaschen mit 150 mg und 450 mg Carboplatin(cis-Diammin[1,1-cyclo-butandicarboxylato]platin) als Lösung in einer Konzentration von 10 mg/ml.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Carboplatin ist für die Behandlung folgender Karzinome angezeigt:

- fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als
 - First-line-Therapie,
 - Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben;
- kleinzelliges Bronchialkarzinom, in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Carboplatin sollte ausschließlich intravenös verabreicht werden. Die empfohlene Carboplatin-Dosierung bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt 400 mg Carboplatin/m² als intravenöse Einzeldosis, die als Kurzzeiteinfusion (15 bis 60 min) verabreicht wird. Die Therapiekurse sollten nicht früher als in 4wöchigen Abständen und erst wiederholt werden, wenn die Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ und die Leukozytenzahl $\geq 4.000/\mu\text{l}$ betragen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren wie vorangegangener knochenmarksuppressiver Behandlung und/oder Strahlentherapie und niedrigem Aktivitätsstatus (ECOG-Zubrod 2–4 oder Karnofsky unter 80) wird eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20–25 % empfohlen.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit einer Kreatininclearance von $< 60 \text{ ml/min}$ sind einem erhöhten Risiko einer Knochenmarksuppression ausgesetzt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist zur optimalen Anwendung von Carboplatin eine angemessene Dosisanpassung und eine engmaschige Kontrolle sowohl des hämatologischen Nadirs als auch der Nierenfunktion erforderlich. Bei einer glomerulären Filtrationsrate von 30–59 ml/min sollte Carboplatin in Abhängigkeit vom Ausgangswert der Thrombozyten in folgender Dosierung verabreicht werden:

Thrombozyten-Ausgangswerte	Dosierung Carboplatin
$> 200.000/\mu\text{l}$	450 mg Gesamtdosis
100.000–200.000/ μl	300 mg Gesamtdosis

Bei einer glomerulären Filtrationsrate von $< 30 \text{ ml/min}$ darf HAEMATO-carb 10 mg/ml nicht mehr angewendet werden.

Dosierungsempfehlung nach AUC

Alternativ kann die Initialdosis mit Hilfe der Calvert-Formel berechnet werden, die die Nierenfunktion mit einbezieht (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR]). Dadurch wird die Gefahr einer Über- oder Unterdosierung aufgrund individueller Unterschiede der Nierenfunktion reduziert.

Formel nach Calvert:

Gesamtdosis (mg) = (angestrebter AUC-Wert*) \times (GFR + 25)

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

*angestrebter AUC-Wert	geplante Chemotherapie	Behandlungstatus des Patienten
5–7 $\text{mg/ml} \times \text{min}$	Monotherapie mit Carboplatin	keine Vorbehandlung
4–6 $\text{mg/ml} \times \text{min}$	Monotherapie mit Carboplatin	Vorbehandlung
4–6 $\text{mg/ml} \times \text{min}$	Carboplatin plus Cyclophosphamid	keine Vorbehandlung

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

- Mitomycin C,
- Nitrosourea,
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/ Cyclophosphamid/Cisplatin,
- Kombinationstherapie mit 5 oder mehr Wirkstoffen,
- Strahlentherapie $\geq 4500 \text{ rad}$, fokussiert auf ein Feld von $20 \times 20 \text{ cm}$ oder auf mehr als ein Feld.

Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte HAEMATO-carb 10 mg/ml abgesetzt werden.

Kombinationstherapie

Die optimale Anwendung von Carboplatin in Kombination mit anderen knochenmarksuppressiven Arzneimitteln erfordert eine Dosisanpassung entsprechend dem gewählten Regime und Zeitplan.

Anwendung bei Kindern

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

Anwendung bei älteren Patienten (älter als 65 Jahre)

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

Verdünnungen

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf mit steriler 5%iger Glucoselösung oder steriler 0,9%iger Kochsalzlösung bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml (500 $\mu\text{g/ml}$) verdünnt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Carboplatin ist bei Patienten mit schweren allergischen Reaktionen gegen Carboplatin oder anderen platinhaltigen Verbindungen kontraindiziert. Carboplatin ist kontraindiziert bei Patienten mit blutenden Tumoren.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin sollte nur von Ärzten, die Erfahrungen in der Tumorthherapie haben, verabreicht werden.

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

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

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

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

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

Eine Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkhemmenden Arzneimitteln muß hinsichtlich Dosierungsanpassungen und Zeitplan sorgfältig geplant werden, um additive Wirkungen auf das Knochenmark auf ein Minimum zu reduzieren. Bei Patienten, bei denen es zu einer schweren Knochenmarkschädigung kommt, kann eine supportive Transfusionstherapie notwendig werden.

Carboplatin kann Übelkeit und Erbrechen verursachen. Durch Prämedikation mit Antiemetika und einer langsameren Arzneimittelgabe soll nach Berichten die Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen vermindert werden. Carboplatin kann zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen. Obwohl keine klinischen Befunde für eine Verstärkung der Nierentoxizität vorliegen, wird empfohlen, Carboplatin nicht mit Aminoglykosiden oder anderen nephrotoxischen Mitteln zu kombinieren.

Wie bei allen platinhaltigen Verbindungen wurden allergische Reaktionen auf Carbo-

platin beobachtet. Sie können innerhalb weniger Minuten nach der Verabreichung auftreten und bedürfen entsprechender Behandlungsmaßnahmen. Ebenso kann es wie bei allen platinhaltigen Verbindungen zu anaphylaxieähnlichen Reaktionen kommen. Es wurde über neurotoxische Effekte, besonders bei Patienten über 65 Jahren und/oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt sind, berichtet. Ein Zusammenhang zwischen vorübergehenden Sehstörungen und zu hohen Dosierungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde beobachtet.

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

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

Carboplatin kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Carboplatin behandelt wurden, wird daher empfohlen, während der Behandlung und 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Carboplatin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Vorsichtsmaßnahmen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bei der Kombination von HAEMATO-carb 10 mg/ml mit anderen das Knochenmark hemmenden Substanzen kann die Wirkung von HAEMATO-carb 10 mg/ml und/oder der zusätzlich verordneten Medikamente auf das Knochenmark verstärkt werden.

Ein Abfall der Phenytoin-Spiegel wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Carboplatin und Phenytoin beobachtet. Dies kann zu einem Wiederauftreten von Krampfanfällen führen und eine Erhöhung der Phenytoin-Dosis erforderlich machen.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Die aufgezählten Häufigkeiten unerwünschter Reaktionen basieren auf kumulativen Daten einer großen Gruppe von Patienten mit unterschiedlichen prätherapeutischen prognostischen Merkmalen.

Hämatologische Toxizität

Die dosislimitierende Nebenwirkung von Carboplatin ist die Einschränkung der Knochenmarkfunktion.

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

Bei Carboplatin-Monotherapie mit maximal tolerierten Dosierungen kommt es bei ca. einem Drittel der Patienten zu einer Thrombozytopenie mit Nadir-Plättchenzahlen von weniger als $50 \times 10^9/l$. Der Nadir tritt im allgemeinen zwischen den Tagen 14 und 21 ein, eine Normalisierung erfolgt innerhalb von 35 Tagen vom Behandlungsbeginn an. Eine Leukopenie trat bei ungefähr 20 % der Patienten auf; eine Normalisierung vom Tag des Nadirs an (Tag 14–28) kann jedoch langsamer erfolgen und tritt im allgemeinen innerhalb von 42 Tagen — von Therapiebeginn an — ein. Bei manchen Patienten ist eine Hämoglobinabnahme zu beobachten. Die Einschränkung der Knochenmarkfunktion kann bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion, intensiver Vorbehandlung, schlechtem Allgemeinzustand oder im Alter von über 65 Jahren ausgeprägter und länger anhaltend sein. Die Kombination von Carboplatin mit anderen knochenmarkfunktionshemmenden Verbindungen kann die Auswirkungen auf die Knochenmarkfunktion verstärken.

Die Störung der Knochenmarkfunktion ist gewöhnlich reversibel und nicht kumulativ, wenn Carboplatin als alleiniges Arzneimittel, in der empfohlenen Dosierung und mit der empfohlenen Häufigkeit, verabreicht wird. Gelegentliche Komplikationen durch Infektionen sind mitgeteilt worden. Ebenfalls ist

gelegentlich über leichte Blutungen berichtet worden. In Einzelfällen wurden lebensbedrohliche Infektionen und Blutungen beobachtet.

Nierentoxizität

Die nierenschädigende Wirkung ist im allgemeinen nicht dosislimitierend und erfordert keine präventiven Maßnahmen wie die Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina oder eine forcierte Diurese. Häufig kommt es zu einer Erhöhung des Harnstoffspiegels im Blut oder des Serum-Kreatinins. Des weiteren kann eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatininclearance $< 60 \text{ ml/min}$) beobachtet werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor der Behandlung kann die nierenschädigende Wirkung häufiger und schwerer sein. Unklar ist, ob durch angemessene Hydratation diese Wirkung kompensiert werden kann. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung ist erforderlich, wenn es zu einer mäßiggradigen Veränderung der Nierenfunktion (Kreatininclearance $30\text{--}59 \text{ ml/min}$) kommt. Carboplatin ist bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von $\leq 30 \text{ ml/min}$ kontraindiziert.

Leichte Senkungen der Serumelektrolyte (Magnesium, Kalium, Natrium und — in seltenen Fällen — Kalzium) sind nach der Behandlung mit Carboplatin beobachtet worden, ohne daß klinische Symptome auftraten. Einzelfälle von Hyponatriämie wurden berichtet, wobei der Kausalzusammenhang nicht gesichert ist.

Hyperurikämie

Hyperurikämie wird etwa bei einem Viertel der mit Carboplatin behandelten Patienten beobachtet. Durch Allopurinol-Gabe können die erhöhten Serum-Harnsäurewerte gesenkt werden.

Gastrointestinale Toxizität

Übelkeit ohne Erbrechen tritt bei ca. einem Viertel der mit Carboplatin behandelten Patienten auf. Erbrechen wurde von der Hälfte der Patienten mitgeteilt, ein Drittel von ihnen litt an schwerer Emesis. Übelkeit und Erbrechen klingen im allgemeinen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Behandlung ab und sprechen in der Regel auf Antiemetika an (bzw. können durch sie verhindert werden). Medikamentös nicht beherrschbares Erbrechen wurde nur bei 1 % der Patienten beobachtet. Bei vorbehandelten Patienten, insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin, scheint Erbrechen häufiger aufzutreten. Ein Viertel der Patienten leidet weder an Übelkeit noch an Erbrechen. Einzelfälle von Anorexie wurden berichtet.

Schmerzhafte gastrointestinale Beschwerden, Diarrhoe und Obstipation traten bei 17 %, 6 % bzw. bei 4 % der Patienten auf.

Allergische Reaktionen

In seltenen Fällen sind allergische Reaktionen auf Carboplatin mitgeteilt worden. Diese Reaktionen ähneln jenen, die nach der Verabreichung anderer platinhaltiger Verbindungen beobachtet werden, z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Erytheme, Fieber ohne offensichtliche Ursache und Pruritus.

In Einzelfällen können Bronchospasmus und Hypotonie sowie ein anaphylaktischer Schock auftreten, die entsprechende Be-

HAEMATO-pharm

HAEMATO-carb

handlungsmaßnahmen (Epinephrin, Antihistaminika, Corticosteroide) erfordern.

Ototoxizität

Subklinische Hörstörungen mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4000–8000 Hz) sind bei audiometrischen Untersuchungen bei 15 % der mit Carboplatin behandelten Patienten aufgetreten. Bei 1 % der Patienten traten klinische Symptome, zumeist Tinnitus, auf. Bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten, die unter dieser Therapie einen Hörverlust entwickelten, kann die Einschränkung des Hörvermögens persistieren oder sich verschlimmern.

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

Neurotoxizität

Die Häufigkeit peripherer Neuropathien nach Behandlung mit Carboplatin beläuft sich auf 6 %. Bei der Mehrzahl der Patienten beschränkt sich die Neurotoxizität auf Parästhesien und eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe. Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen sind bei Patienten über 65 Jahre oder Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt wurden, erhöht.

Parästhesien, die vor Einleitung der Carboplatin-Therapie bestehen, insbesondere wenn sie durch eine vorangegangene Cisplatin-Behandlung verursacht sind, können während der Carboplatin-Therapie persistieren oder sich verschlimmern.

Zentralnervöse Symptome wurden gelegentlich berichtet; sie scheinen häufig auf eine gleichzeitige Antiemetika-Therapie zurückzuführen zu sein.

Augentoxizität

In seltenen Fällen wurden vorübergehende Sehstörungen, bis hin zu einem vorübergehenden Sehverlust, unter Therapie mit platinhaltigen Arzneimitteln berichtet. Zu derartigen Effekten kommt es im allgemeinen nur unter einer hochdosierten Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Andere Nebenwirkungen

Bei rund einem Drittel der mit Carboplatin behandelten Patienten mit normalen Ausgangswerten sind im allgemeinen nach Prüfungen leichte bis mäßige Veränderungen der Leberfunktion mitgeteilt worden. Die alkalischen Phosphatasen sind häufiger erhöht als SGOT, SGPT oder Gesamtbilirubin. Die Mehrheit dieser Veränderungen bildet sich während des Therapiekurses spontan zurück.

Schwere Dysfunktionen der Leber (einschließlich akuter Lebernekrosen) sind nach höheren als den empfohlenen Carboplatin-Dosen aufgetreten.

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

Gelegentlich sind Geschmacksveränderung, Alopezie, Mukositis, Asthenie, Unwohlsein, Fieber und Schüttelfrost ohne Befunde für eine Infektion aufgetreten.

In Einzelfällen wurden Sekundärtumoren als Folge sowohl einer Carboplatin-Monotherapie als auch einer Kombinationstherapie be-

obachtet (ein kausaler Zusammenhang ist nicht gesichert).

In Einzelfällen trat ein hämolytisch-urämisches Syndrom auf.

Über Einzelfälle von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinsuffizienz, Embolie) sowie Einzelfälle von zerebrovaskulären Ereignissen (Apoplexie) wurde berichtet (kausaler Zusammenhang mit Carboplatin nicht gesichert). Einzelfälle von Hypertonie wurden beobachtet.

Schmerzen, Erytheme, Schwellungen, Urtikaria und Nekrosen an der Einstichstelle wurden beobachtet. Es besteht die Möglichkeit von Elektrolyt-Abnormalitäten.

4.9 Überdosierung

a) Symptome bei Intoxikation

Carboplatin wurde in Phase-I-Studien in einer Dosierung bis 1.600 mg/m² i.v. pro Kurs verabreicht. Bei dieser Dosierung wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet. Die Tiefstwerte der Granulozyten, der Thrombozyten und des Hämoglobins wurden zwischen den Tagen 9–25, im Median zwischen den Tagen 12–17, beobachtet. Nach 8–14 (median 11) Tagen hatten die Granulozyten und nach 3–8 (median 7) Tagen die Thrombozyten wieder Werte von $\geq 500/\mu\text{l}$ bzw. $\geq 25.000/\mu\text{l}$ erreicht.

Außerdem traten folgende nichthämatologische Nebenwirkungen auf:

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

b) Therapie von Intoxikationen

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

L01XA 02: Cytostatikum — Antineoplastische und immunsuppressive Wirksubstanz, Platinverbindung.

Carboplatin besitzt ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin, d. h. es bewirkt vorwiegend eine Vernetzung zwischen DNA-Strängen und innerhalb eines DNA-Stranges selbst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Verabreichung von Carboplatin besteht beim Menschen eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentrationen des Gesamt- und des freien ultrafiltrierbaren Platins. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve läßt für Gesamtplatin ebenfalls eine lineare Beziehung zur Dosis erkennen.

Wiederholte Dosen an vier aufeinanderfolgenden Tagen verursachten keine Platinakkumulation im Plasma. Nach der Verabreichung von Carboplatin betrugen die Werte für die terminale Eliminations-Halbwertszeit von freiem ultrafiltrierbarem Platin und Car-

boplatin beim Menschen rund 6 Stunden bzw. 1,5 Stunden. Während der initialen Phase liegt der größte Teil des freien ultrafiltrierbaren Platins als Carboplatin vor. Die terminale Halbwertszeit für Gesamtplatin im Plasma beträgt 24 Stunden. Rund 87 % des Platin-Plasmaspiegels werden innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung an Proteine gebunden. Carboplatin wird in erster Linie mit dem Urin ausgeschieden; ungefähr 70 % des verabreichten Platins werden innerhalb von 24 Stunden wiedergefunden. Der Großteil des Wirkstoffs wird innerhalb der ersten 6 Stunden ausgeschieden. Die Gesamtkörper- und die renale Clearance von freiem ultrafiltrierbarem Platin korreliert mit der glomerulären Filtrationsrate, jedoch nicht mit der tubulären Sekretion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktion und Teratologie: Es wurden dosisabhängige Zunahmen der Toxizität für Mutter und Föten beobachtet. Veränderungen des Fötus umfassen Veränderungen von Gewicht und Körperlänge, Erhöhungen der Inzidenz und Schwere von Anomalien des Skeletts und innerer Organe. Unter Dosen von mehr als 4 mg/kg/Tag wurden spontane Aborte fast aller Föten und schwerer Skelettmißbildungen der überlebenden Föten beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer sie sind unter 4.2 „Verdünnungen“ aufgeführt. HAEMATO-carb sollte nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden. Die antineoplastische Wirkung kann dadurch herabgesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

Nach Öffnen des Behältnisses: Zum sofortigen und einmaligen Gebrauch!

Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung/Verdünnung:

Nach Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml sind die Infusionslösungen bei Raumtemperatur bis zu 24 Stunden stabil, bzw. nach Verdünnung mit 0,9%iger Kochsalzlösung bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml im Kühlschrank bis zu 24 Stunden stabil.

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

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über +25 °C lagern! Durchstechflasche in der Faltschachtel aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml klare Durchstechflaschen Typ I Pharm. Eur. (15 ml) mit grauem Bromobutyl Kautschuk Stopfen und Aluminiumbördelkappe

50 ml klare Durchstechflaschen Typ I Pharm. Eur. (45 ml) aus Preßglas mit grauem Bromobutyl Kautschuk Stopfen und Aluminiumbördelkappe

Packungsgrößen:

15-ml-Durchstechflaschen (entspricht 150 mg Carboplatin): 1 N 1 und 10 N 2

45-ml-Durchstechflaschen (entspricht 450 mg Carboplatin): 1 N 1 und N 2

6.6 Hinweise für die Handhabung

Die Infusionslösung muß vor der Verabreichung visuell auf Partikel untersucht werden. Richtlinien für die sichere Handhabung zytostatischer Substanzen:

1. Das Arzneimittel darf nur von geschultem Personal angewendet werden.
2. Die Anwendung sollte in hierfür ausgewiesenen Bereichen erfolgen.
3. Es müssen geeignete Schutzhandschuhe getragen werden.
4. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, damit das Arzneimittel nicht versehentlich mit den Augen in Berührung kommt. Im Fall eines Kontaktes mit den Augen, sind diese mit Wasser und/oder Kochsalzlösung auszuwaschen.
5. Das zytotoxische Arzneimittel sollte nicht von schwangeren Personalmitgliedern gehandhabt werden.
6. Angemessene Sorgfalt und Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Entsorgung der Artikel (Spritzen, Nadeln usw.) zu treffen, die zur Herstellung der Lösung verwendet wurden. Restmengen und feste Abfälle sollten in doppelte, versiegelte Polyethylenbeutel gegeben und bei einer Temperatur von 1000 °C verbrannt werden. Flüssige Abfälle können mit reichlichen Mengen Wasser weggespült werden.

Verdünnung:

7. Die Arbeitsfläche ist mit saugfähigem Papier abzudecken, das auf der Rückseite mit Plastik beschichtet ist.
8. Auf allen Spritzen und Infusionsgeräten Luer-Lock-Ansatzstücke verwenden. Zur Minimierung des Drucks und der möglichen Aerosolbildung wird die Verwendung großkalibriger Nadeln empfohlen. Letzteres läßt sich auch durch Verwendung einer Nadel mit Entlüftung reduzieren.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

HAEMATO-pharm Holding AG
Im Biotechnologiepark, TGZ III
14943 Luckenwalde

8. Zulassungsnummer

51003.00.00

9. Datum der Zulassung

10. 02. 2004

10. Stand der Information

Januar 2006

11. Verschreibungsstatus

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin