

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carbosin 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Carbosin 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Carbosin 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Carbosin 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Der Wirkstoff ist: Carboplatin 10 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung, praktisch frei von Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Carbosin ist für die palliative Behandlung von Patientinnen mit ausgebreitetem metastasierendem Ovariakarzinom bestimmt, darunter auch Patientinnen, die bereits davor mit Cisplatin behandelt wurden.

Weiter ist Carbosin ebenfalls zur Behandlung von kleinzelligem Lungenkarzinom und Kopf- und Nackenkrebs angezeigt.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosierung für nicht vorher mit Carboplatin behandelte erwachsene Patienten mit einer normalen Nierenfunktion beträgt 400 mg/m² als einzelne intravenöse Dosis, verabreicht durch eine kurzdauernde Infusion (15-60 Min.). Die Behandlung darf nicht früher als nach vier Wochen wiederholt werden und/ob bis die Zahl der Neutrophile mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Zahl der Blutplättchen mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

In einigen Fällen muss mit einer niedrigeren Dosierung begonnen werden, und zwar bei Patienten, die bestimmte Risikofaktoren sowie eine vorherige Behandlung mit Myelosuppressiva oder einen schlechten funktionellen Zustand (ECOG-Zubrod 2-4 oder Karnofsky unter 80) aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4) aufweisen; in diesen Fällen wird eine Anfangsdosierung von 300-320 mg/m² empfohlen.

Während der initialen Behandlungszyklen mit Carbosin wird für künftige Dosisanpassungen eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs anhand wöchentlicher Blutbilder empfohlen.

Nadeln oder aluminiumhaltiges Infusionsbesteck, die mit Carbosin in Kontakt kommen könnten, sollten nicht für die Zubereitung oder Verabreichung von Carboplatin verwendet werden. Kontakt mit Aluminium kann zu Ausfällung und/oder Wirkungsverlust führen.

Die Sicherheitsmaßnahmen für gefährliche Substanzen müssen für die Zubereitung und die Verabreichung eingehalten werden. Die Zubereitung muss von geschultem Personal hergestellt werden, das mit der sicheren Anwendung vertraut ist. Schutzhandschuhe, Gesichtsmaske und Schutzkleidung müssen getragen werden.

Kombinationstherapie:

Die optimale Anwendung von Carbosin in Kombination mit anderen myelosuppressiven Agenzien erfordert Dosierungsanpassungen gemäß dem anzuwendenden Therapieregime und Therapieplan.

Spezielle Patientengruppen

Dosierung bei Niereninsuffizienz:

Carboplatin ist bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 20-60 ml/Min.) kann die Dosierung nach folgenden Formeln berechnet werden:

I. Patienten ohne vorherige Chemotherapie:

$$\text{Dosis} = 0,091 \times \frac{\text{Clcr}}{\text{Ob}} \times \left(\frac{\text{Tvor} - \text{Tmin}}{\text{Tvor}} \times 100 \right) + 86$$

II. Patienten mit vorheriger Chemotherapie:

$$\text{Dosis} = 0,091 \times \frac{\text{Clcr}}{\text{Ob}} \times \left[\left(\frac{\text{Tvor} - \text{Tmin}}{\text{Tvor}} \times 100 \right) - 17 \right] + 86$$

Legende: Dosis (mg/m²)

Clcr = Kreatinin-Clearance (ml/Min.)

Ob = Körperoberfläche (m²)

Tvor = Thrombozytenzahl vor Beginn der Behandlung mit Carboplatin (µl⁻¹)

Tmin = erwünschte minimale Thrombozytenzahl nach Behandlung mit Carboplatin (µl⁻¹)

Es gibt unzureichende Daten über die Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/Min. oder weniger, um eine Dosierung empfehlen zu können.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/Min. weisen ein größeres Risiko auf eine schwere Myelosuppression.

Alle oben genannten Empfehlungen sind beziehen sich auf die initiale Dosierung. Die nächsten Dosen

Carbosin-SKPD-impl-IB-V129-corr-section 4.4-feb26 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
müssen der Verträglichkeit des Patienten und dem annehmbaren Grad der Myelosuppression
angepasst werden.

Ältere Patienten

Bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, muss die Dosis von Carbosin dem allgemeinen Zustand des Patienten angepasst werden, sowohl bei der initialen Dosis als auch bei den nächsten Dosen.

Pädiatrische Population

Es liegen ungenügende Informationen vor, um die Anwendung von Carbosin bei Kindern zu empfehlen.

Art der Anwendung

Carbosin ist ausschließlich für die intravenöse Anwendung vorgesehen.

4.3. Gegenanzeigen

Carbosin ist in folgenden Fällen nicht angezeigt:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere Platin-haltige Verbindungen.
- schwere Myelosuppression
- schwere vorbestehende Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.), es sei denn, der Arzt und der Patient entscheiden, dass die möglichen Vorteile die Risiken überwiegen.
- blutende Tumoren
- gleichzeitige Anwendung mit dem Gelbfieberimpfstoff (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeiner Warnhinweis

Carboplatin darf nur unter strenger Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Zytostatika besitzt, vorzugsweise in Einrichtungen, in denen man Erfahrung mit solchen Therapien hat. Der behandelnde Arzt muss die Richtlinien über die richtige Handhabung und die Vernichtung von Onkolytika (Zytostatika) kennen.

Blut-, Nieren- und Leberfunktionstests müssen regelmäßig durchgeführt werden und Carbosin muss abgesetzt werden, falls eine abnormale Knochenmarkdepression oder eine abnormale Nieren- oder Leberfunktion beobachtet wird.

Hämatologische Toxizität:

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

Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind dosisabhängig und dosislimitierend. Periphere Blutbilder müssen während der Behandlung mit Carbosin häufig überwacht werden und im Falle von Toxizität bis die Zahlen wieder normal sind. Der Tagesmedian des Nadirs ist Tag 21 bei Patienten, die nur die Carbosin erhalten und Tag 15 bei Patienten, die die Carbosin in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhalten. Im Allgemeinen intermittente Zyklen mit nur Carbosin sollten nicht wiederholt werden, bis die Leukozyten-, Neutrophilen- und Blutplättchen-Zahl wieder normal sind. Die Behandlung sollte nicht wiederholt werden, bis 4 Wochen nach dem vorherigen Carbosinzyklus

vergangen sind und/oder bis die Neutrophilenzahl mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Blutplättchenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ betragen.

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

Die Schwere der Myelosuppression ist bei Patienten mit vorheriger Behandlung (insbesondere mit Cisplatin) und/oder eingeschränkter Nierenfunktion erhöht. Initiale Carbosindosen in diesen Patientengruppen sollten entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2) und die Wirkungen müssen durch häufige Blutbilder zwischen den Zyklen sorgfältig überwacht werden. Die Carbosin-Kombinationstherapie mit anderen myelosuppressiven Behandlungsformen müssen bei Beachtung der Dosierungen und Zeitpunkte sehr sorgfältig geplant werden, um additive Wirkungen zu minimieren.

Myelosuppressive Wirkungen können zu denen einer gleichzeitigen Chemotherapie additiv sein. Patienten mit schwerer und dauerhafter Myelosuppression weisen ein hohes Risiko auf infektiöse Komplikationen, einschließlich fataler Ereignisse (siehe Abschnitt 4.8). Falls eines dieser Ereignisse auftritt, sollte die Behandlung mit Carboplatin abgesetzt werden.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Carboplatin muss bei den ersten Anzeichen oder einem Symptom von mikroangiopathischer hämolytischer Anämie abgesetzt werden, wie bei schnellem Abfall von Hämoglobin mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Anstieg des Serumbilirubins, Serumkreatinins, Blutharnstoffstickstoffes oder LDH. Ein Nierenversagen kann bei Abbruch der Behandlung irreversibel sein und eine Dialyse kann erforderlich sein.

Renale Toxizität

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Wirkung von Carboplatin auf das hämatopoetische System ausgeprägter und länger wirkend als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. In dieser Risikogruppe muss die Therapie mit Carboplatin mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Dosisanpassung

Die Anwendung von niedrigeren Dosierungen ist im Allgemeinen bei Patienten erforderlich, die gleichzeitig mit anderen myelotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, Patienten mit unzureichenden Knochenmarkreserven, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/Min.), Patienten in schlechtem Zustand und ältere Patienten.

Übelkeit und Erbrechen

Prämedikation mit Antiemetika kann erforderlich sein, um die Inzidenz und die Intensität von eventuell auftretender Übelkeit und Erbrechensymptome einzuschränken.

Allergische Reaktionen

Wie andere Platin-haltige Arzneimittel kann Carboplatin allergische Reaktionen hervorrufen. Diese können einige Minuten nach Verabreichung auftreten. Die Behandlung muss abgebrochen werden und eine angepasste unterstützende Behandlung muss so schnell wie möglich eingeleitet werden (meistens mit Adrenalin, Corticosteroiden und Antihistaminika).

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die sich zum Kounis-Syndrom (akuter

Carbosin-SKPD-impl-IB-V129-corr-section 4.4-feb26 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
allergischer koronarer Arterienkrampf, der einen Herzinfarkt verursachen kann) verschlimmert
(siehe Abschnitt 4.8).

Neurotoxizität

Obwohl eine periphere neurologische Toxizität im Allgemeinen häufig und leicht und beschränkt auf Parästhesie und eine Abnahme der osteotendinösen Reflexe ist, ist ihre Häufigkeit bei Patienten über 65 Jahre erhöht und/oder bei Patienten, die vorher mit Cisplatin behandelt wurden. Eine Kontrolle und neurologische Untersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Über Sehstörungen, einschließlich Sehverlust, wurde nach Anwendung von Carbosin in höheren Dosen berichtet, als diejenigen, die bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen werden. Nach dem Absetzen dieser hohen Dosen kommt es innerhalb von Wochen zu einer vollständigen Wiederherstellung oder zu einer signifikanten Verbesserung der Sehfunktion.

Karzinogenität

Die Karzinogenität von Carboplatin wurde nicht untersucht, aber Verbindungen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität werden als karzinogen beschrieben.

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

Kontrazeption

Kontrazeptive Maßnahmen müssen während und 3 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Carboplatin getroffen werden.

Geriatrische Anwendung:

In Studien über die Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid entwickelten ältere Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, eher eine schwere Thrombozytopenie als jüngere Patienten. Da die Nierenfunktion bei älteren Personen häufig eingeschränkt ist, sollte die Nierenfunktion bei der Bestimmung der Dosierung mitberücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Posteriores reversibles Leukoenzephalopathie-Syndrom (PRES)

Über Fälle von posteriorem reversiblen Leukoenzephalopathie-Syndrom (PRES) wurde bei Patienten berichtet, die Carboplatin in Kombination mit Chemotherapie erhalten. PRES ist ein seltener, reversibler neurologischer Zustand, der sich nach Abbruch der Behandlung rasch entwickelt, der epileptische Anfälle, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und andere visuelle und neurologische Störungen umfassen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose von PRES beruht auf der Bestätigung durch Hirnbildgebung, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie).

Gehör:

Über Gehörstörungen wurde während der Carboplatin-Therapie berichtet. Ototoxizität kann bei Kindern ausgeprägter sein. Über Fälle von Hörverlust mit verzögertem Ausbruch wurde bei pädiatrischen Patienten berichtet. Eine langfristige audiometrische Nachbetreuung wird in dieser Population empfohlen.

Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen:

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder lebendabgeschwächten Impfstoffen bei Patienten mit

Immunbeeinträchtigung durch eine Chemotherapie einschließlich Carboplatin kann zu schweren oder fatalen Infektionen führen.

Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten vermieden werden, die Carboplatin erhalten. Falls eine Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen jedoch erforderlich ist, muss die Verabreichung des Impfstoffes vor der Behandlung und entsprechend den offiziellen Richtlinien erfolgen. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden; das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann allerdings reduziert sein.

Lebervenenverschlusskrankheit:

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

Tumorlysesyndrom (TLS):

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

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auf Grund des erhöhten thrombotischen Risikos im Falle von tumoralen Krankheiten, ist die Anwendung einer antikoagulierenden Behandlung häufig.

Die hohe intraindividuelle Variabilität der Koagulierbarkeit während Krankheiten und die Eventualität von Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulantien und einer Antikrebschemotherapie erfordert bei Entscheidung der Behandlung des Patienten mit oralen Antikoagulantien eine höhere Häufigkeit der Kontrolle der INR-Werte.

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

- Gelbfieberimpfung: Risiko auf tödliche generalisierte Impfkrankheit (siehe Abschnitt 4.3).

Von der gleichzeitigen Anwendung wird abgeraten

- Lebendabgeschwächte Impfstoffe (mit Ausnahme des Gelbfieberimpfstoffes): Risiko auf systemische mögliche fatale Krankheit. Dieses Risiko ist erhöht bei Patienten, die bereits durch ihre unterliegende Krankheit immunsupprimiert sind. Wenden Sie einen inaktivierten Impfstoff, wenn es diesen gibt (Poliomyelitis).
- Phenytoin, Fosphenytoin: Risiko auf Exazerbation von Konvulsionen, die aus der Abnahme der digestiven Resorption von Phenytoin durch das zytotoxische Arzneimittel resultiert oder Risiko auf Toxizitätsverstärkung oder Wirksamkeitsverlust des zytotoxischen Arzneimittels durch den erhöhten hepatischen Metabolismus durch Phenytoin.

Die gleichzeitige Anwendung muss berücksichtigt werden

- Ciclosporin (und durch Extrapolation Tacrolimus und Sirolimus): exzessive Immunsuppression mit Risiko auf Lymphoproliferation.

- Aminoglykoside: Die gleichzeitige Anwendung von Carboplatin mit Aminoglykosidantibiotika muss auf Grund der kumulativen Nephrotoxizität und Ohrentoxizität berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.
- Schleifendiuretika: Die gleichzeitige Anwendung von Carboplatin mit Schleifendiuretika muss auf Grund der kumulativen Nephrotoxizität und Ohrentoxizität berücksichtigt werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Carboplatin und komplexbildenden Arzneimitteln muss vermieden werden, da theoretisch die antineoplastische Wirkung von Carboplatin vermindert sein kann. Die antineoplastische Wirkung von Carboplatin wurde sowohl in Tierstudien als auch in klinischen Studien durch Diethylthiocarbamat nicht beeinflusst.

Die Wechselwirkung zwischen Vorinostat und Carboplatin führt zu einer erhöhten Carboplatin-Aktivität.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Risikos von Carboplatin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und für 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Carboplatin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männern wird empfohlen während der Behandlung und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Carboplatin eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Carbosin ist im ersten Quartal der Schwangerschaft gegenangezeigt.

Carbosin kann einen fötalen Schaden hervorrufen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Carbosin hat sich bei der Ratte während der Organogenese embryotoxisch und teratogen erwiesen. Kontrollierte Studien wurden bei schwangeren Frauen nicht durchgeführt. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte die Patientin über die potentielle Gefährdung für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Carboplatin wurde in der Muttermilch einer behandelten Mutter nachgewiesen. Carbosin ist während der Stillzeit gegenangezeigt. Wenn die Behandlung während der Stillzeit erforderlich wird, muss das Stillen abgebrochen werden.

Fertilität

Gonadale Suppression, die zu Amenorrhö oder Azospermie führen, kann bei Patienten auftreten, die eine antineoplastische Therapie erhalten. Diese Wirkungen scheinen von der Dosis und der Länge der Therapie abhängig zu sein und können irreversibel sein. Die Vorhersage über den Grad der testikulären oder ovarialen Funktionsbeeinträchtigung ist bei der häufigen Anwendung von Kombinationen aus vielen Antineoplastika kompliziert, was die Einschätzung der Wirkungen der einzelnen Agenzien erschwert. Männlichen Patienten, die mit Carboplatin behandelt werden, wird angeraten, sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen, da angesichts der Carboplatin-Therapie eine irreversible Unfruchtbarkeit auftreten kann.

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

Studien über die Wirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Carboplatin kann jedoch Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen und Ototoxizität hervorrufen. Aus diesem Grunde müssen Patienten auf die potentielle Wirkung dieser Nebenwirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

4.8. Nebenwirkungen

Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen beruht auf einer kumulativen Datenbank von 1.893 Patienten, die das einzige Arzneimittel Carbosin erhalten und auf der Postmarketingfahrgung.

Für die Angabe der Häufigkeiten pro Systemorganklasse wurden MedDRA-Begriffe und folgende Kategorien eingesetzt: 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-Begriff |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | Nicht bekannt | Sekundäre Malignität bedingt durch die Behandlung |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Häufig | Infektionen* |
| | Nicht bekannt | Lungenentzündung |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Sehr häufig | Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie |
| | Häufig | Hämorrhagie* |
| | Nicht bekannt | Knochenmarkinsuffizienz, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom |
| Erkrankungen des Immunsystems | Häufig | Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktion |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Nicht bekannt | Dehydratation, Anorexie, Hyponaträmie, Tumorlysesyndrom |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Periphere Neuropathie, Parästhesie, Abnahme der osteotendinösen Reflexe, sensorische Störung, Dysgeusie |
| | Nicht bekannt | Zerebrovaskuläres Ereignis*, posteriores reversibles Leukoenzephalopathie-Syndrom (PRES) |

Carbosin-SKPD-impl-IB-V129-corr-section 4.4-feb26 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

| | | |
|--------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Augenerkrankungen | Häufig | Sehstörung, Seltene Fälle von Sehverlust |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Häufig | Ototoxizität |
| Herzerkrankungen | Häufig | Kardiovaskuläre Störung* |
| | Nicht bekannt | Herzinsuffizienz*, Kounis-Syndrom |
| Gefäßerkrankungen | Nicht bekannt | Embolismus*, Hypertonie, Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Respiratorische Störung, interstitielle Lungenkrankheit, Bronchospasmus |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig | Erbrechen, Übelkeit, abdominale Schmerzen |
| | Häufig | Durchfall, Verstopfung, Störung der Schleimhaut |
| | Nicht bekannt | Stomatitis, Pankreatitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Häufig | Alopezie, Hautstörung |
| | Nicht bekannt | Urtikaria, Ausschlag, Erythem, Pruritus |
| Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Häufig | Muskuloskelettale Störung |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Häufig | Urogenitale Störung |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Asthenie |
| | Nicht bekannt | Nekrose an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Extravasation an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Malaise |
| Untersuchungen | Sehr häufig | Abnahme der Kreatinin-Clearance, Anstieg des Blutharnstoffspiegels, Anstieg der alkalinen Phosphatase im Blut, Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, abnormaler Leberfunktionstest, Abnahme des Blutnatriumspiegels, Abnahme des Blutkaliumspiegels, Abnahme des Blutcalciumspiegels, Abnahme des Blutmagnesiumspiegels. |
| | Häufig | Anstieg des Blutbilirubinspiegels, Anstieg des Blutkreatinspiegels, |

| | | |
|--|--|-------------------------------------------|
| | | Anstieg des Blutharnstoffsäurespiegels |
|--|--|-------------------------------------------|

* Fatal in <1 %, fatale kardiovaskuläre Ereignisse in <1 % einschließlich Herzinsuffizienz, Embolismus und zerebrovaskulären Ereignis kombiniert.

Beschreibung von ausgewählten unerwünschten Reaktionen

Hämatologisch:

Myelosuppression ist die Dosis-limitierte Toxizität von Carbosin. Bei Patienten mit normalen Basiswerten tritt Thrombozytopenie mit Plättchenwerten unter 50.000/mm³ bei 25 % der Patienten auf, Neutropenie mit Granulozytenwerten unten 1.000/mm³ bei 18 % von Patienten und Leukopenie mit WBC-Werten unter 2.000/mm³ bei 14 % der Patienten. Der Nadir tritt normalerweise am Tag 21 auf. Myelosuppression kann durch Kombination von Carbosin mit anderen myelosuppressiven Verbindungen oder Behandlungsformen verschlechtert werden.

Myelotoxizität ist bei vorher behandelten Patienten schwerer, insbesondere bei Patienten, die vorher mit Cisplatin behandelt wurden und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patienten mit schlechtem Leistungsstatus treten auch Leukopenie und Thrombozytopenie vermehrt auf. Diese Wirkungen, obwohl normalerweise reversibel, führten zu infektiösen und hämorrhagischen Komplikationen bei jeweils 4 % und 5 % der Patienten, die Carbosin erhielten. Diese Komplikationen haben in weniger als 1 % der Patienten zum Tode geführt.

Anämie mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl wurde bei 15 % der Patienten mit normalen Basiswerten beobachtet. Die Inzidenz von Anämie steigt mit zunehmender Exposition gegenüber Carbosin.

Gastrointestinal:

Erbrechen tritt bei 65 % der Patienten auf, bei einem Drittel der Patienten in schwerer Form. Übelkeit tritt bei zusätzlichen 15 % auf. Vorher behandelte Patienten (insbesondere Patienten, die vorher mit Cisplatin behandelt wurden) scheinen für Erbrechen anfälliger zu sein. Diese Wirkungen verschwinden normalerweise innerhalb 24 Stunden nach der Behandlung und sprechen im Allgemeinen auf die antiemetische Medikation an oder werden dadurch vorgebeugt. Erbrechen ist wahrscheinlicher, wenn Carbosin in Kombination mit anderen emetogenen Verbindungen verabreicht wird.

Die anderen gastrointestinalen Beschwerden waren Schmerzen bei 8 % der Patienten, Durchfall und Verstopfung bei 6 % der Patienten.

Neurologisch:

Periphere Neuropathie (hauptsächlich Parästhesien und Abnahme der osteotendinösen Reflexe) trat bei 4 % der Patienten, denen Carbosin verabreicht wurde. Patienten über 65 Jahre und Patienten, die vorher mit Cisplatin behandelt wurden, sowie Patienten, die eine längere Behandlung mit Carbosin erhalten, scheinen ein höheres Risiko aufzuweisen.

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

Die allgemeine Häufigkeit der neurologischen Nebenwirkungen scheint bei Patienten erhöht zu sein, die Carbosin in Kombination erhalten. Dies kann mit der längeren kumulativer Exposition verbunden sein.

Ototoxizität

Hörstörungen, außer der Sprache, mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4.000-8.000 Hz) wurden anhand audiometrischer Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 15 % ermittelt. Es wurde über sehr seltene Fälle von Hypoakusie berichtet.

Bei Patienten mit einem vorgeschädigten Hörorgan durch Cisplatin tritt in manchen Fällen eine weitere Exazerbation der Hörfunktion während der Behandlung mit Carboplatin auf.

Renal:

Bei Verabreichung von üblichen Dosen trat die Entwicklung von einer abnormalen Nierenfunktion gelegentlich auf trotz der Tatsache, dass Carbosin ohne Hochvolumenflüssigkeitshydratation und/oder forcierte Diurese verabreicht wurde. Ein Anstieg des Serumkreatinins tritt bei 6 % der Patienten, ein Anstieg des Blutharnstoffnitrogens bei 14 % und der Harnsäure bei 5 % der Patienten auf. Diese sind normalerweise leicht und bei ungefähr der Hälfte der Patienten reversibel. Die Kreatinin-Clearance war die empfindlichste Messung der Nierenfunktion bei Patienten, die Carbosin erhielten. Bei 27 % der Patienten, die einen Basiswert von 60 ml/Min. oder mehr haben, wird eine Reduzierung der Kreatinin-Clearance während der Carbosintherapie beobachtet.

Elektrolyte:

Abnahmen von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium im Serum treten bei jeweils 29 %, 20 %, 22 % und 29 % der Patienten auf. Über Fälle von früher Hyponaträmie wurde insbesondere berichtet. Die Elektrolytverluste sind leicht und verlaufen meistens ohne klinische Symptome.

Hepatisch:

Eine Veränderung der Leberfunktion bei Patienten mit normalen Basiswerten wurde beobachtet, einschließlich einer Erhöhung des Gesamtbilirubins in 5 %, SGOT in 15 % und der alkalinen Phosphatase bei 24 % der Patienten. Diese Veränderungen waren im Allgemeinen leicht und reversibel bei ungefähr der Hälfte der Patienten. Bei einer limitierten Serie von Patienten, die sehr hohe Dosierungen der Carbosin erhalten und sich einer autologen Knochenmarktransplantation unterziehen, trat eine schwere Erhöhung der Leberfunktionstests auf.

Fälle von akuter fulminanter Leberzellennekrose traten nach Verabreichung von hohen Dosen von Carboplatin auf.

Allergische Reaktionen:

Anaphylaxie-ähnliche Reaktionen, in manchen Fällen fatal, können in den Minuten nach Verabreichung der Injektion des Produktes auftreten: Gesichtssödem, Dyspnoe, Tachykardie, niedriger Blutdruck, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus.

Sonstige unerwünschte Wirkungen:

Über sekundäre akute Malignitäten wurde nach zytostatischen Carboplatin-haltigen Kombinationstherapien berichtet.

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

Carbosin-SKPD-impl-IB-V129-corr-section 4.4-feb26 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
In Einzelfällen trat ein hämolytisch-urämisches Syndrom auf.

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

Über Fälle von Hypertonie wurde berichtet.

Lokale Reaktionen:

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

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

- **in Belgien** über die Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte – www.afmps.be - Abteilung Vigilanz - Webseite: www.notifieruneffetindesirable.be - E-Mail: adr@fagg-afmps.be anzuzeigen,
- beziehungsweise **in Luxemburg** über die Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg. Webseite: www.guichet.lu/pharmakovigilanz.

4.9. Überdosierung

Bei Überdosierung können Komplikationen von Myelosuppression und Leber-, Nieren- und Gehörfunktionseinschränkung erwartet werden. Eine Überdosierung kann mit Niereninsuffizienz verbunden sein.

Eine Verbindung zwischen vorübergehenden Sehstörungen und zu hohen Dosen wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz gemeldet.

Es ist kein Antidot bekannt für die direkte Bekämpfung einer Überdosierung mit Carboplatin. Die Verabreichung von Dosen, die höher waren als die empfohlenen Dosen hat zu Sehverlust geführt (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel und Immunmodulatoren: Platinderivate
ATC-Code: L01XA02

Carboplatin ist ein Platinkoordinationskomplex, der nach Abspaltung des Zyklobutandicarboxylat-Anteils und nach Wasseraufnahme des Moleküls, mit DNA reagiert, hauptsächlich "Interstrand-DNA-Crosslinks" bildend.

Carboplatin geht wie Cisplatin eine Reaktion mit nukleophilen Bindungsplätzen der DNA ein und verursacht Kreuzverbindungen innerhalb und zwischen den DNA-Strängen mit als Folge eine Hemmung

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Verabreichung von Carboplatin nehmen die Plasmaspiegel des intakten Moleküls biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit von 1-2 Stunden ($t_{1/2\alpha}$) und einer terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von 3-6 Stunden ab.

Nach intravenöser Verabreichung von Carboplatin besteht eine lineare Verbindung zwischen der Dosis und der Konzentration im Plasma des gesamten und des freien (Ultrafiltrat) Platins.

Unverändertes Carboplatin wird im Wesentlichen nicht an Plasmaproteine gebunden. Demgegenüber werden ungefähr 87 % des Plasmaplatinums innerhalb 24 Stunden nach Verabreichung irreversibel an Eiweiße gebunden und langsam eliminiert ($t_{1/2}$ 5 Tage).

Die Plasma-Clearance von unverändertem Carboplatin erfolgt hauptsächlich durch die renale Exkretion: ungefähr 70 % der Gesamtdosen werden innerhalb 24 Stunden ausgeschieden.

Die gesamte Körper-Clearance und die renale Clearance des freien (Ultrafiltrat) Platinums korreliert mit der glomerulären Filtrationsrate, jedoch nicht mit der tubulären Sekretion.

Bei Patienten mit einer schlechten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/Min.) sinkt die Carboplatinexkretion mit einer sinkenden Kreatinin-Clearance; niedrigere Carboplatin-Dosen müssen bei diesen Patienten verabreicht werden.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten hat Carboplatin embryotoxische und teratogene Wirkungen gezeigt. (Siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol

Wasser für Injektionszwecke

6.2. Inkompatibilitäten

Ein Kontakt mit Aluminium-haltigem Injektions- oder Infusionsmaterial ist zu vermeiden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Das Verfalldatum ist auf der Verpackung angegeben: "EXP": Monat-Jahr. Die ersten beiden Zahlen weisen auf den Monat, die letzten vier Zahlen auf das Jahr hin.

Das Verfalldatum ist der letzte Tag des Monats.

Haltbarkeit nach Verdünnung: 3 Stunden bei Lagerung unter 25°C, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
24 Stunden bei Lagerung bei 2 – 8 °C

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Carbosin 50 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Injektionsfläschchen mit 5 ml = 50 mg.
Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Carbosin 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Injektionsfläschchen mit 15 ml = 150 mg.
Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Carbosin 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Injektionsfläschchen mit 45 ml = 450 mg.
Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Carbosin 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Injektionsfläschchen mit 60 ml = 600 mg.
Packungen mit 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Verdünnung von Carbosin 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer intravenösen Infusionslösung

Das Konzentrat muss mit Glucose 5 % oder mit NaCl 0,9 % zu einem geeigneten Volumen mit einer minimalen Konzentration von 0,5 mg/ml weiter verdünnt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva Pharma Belgium AG
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. ZULASSUNGSNUMMERN

BE:

Carbosin 50 mg: BE170222

Carbosin 150 mg: BE170283

Carbosin 450 mg: BE170292

Carbosin 600 mg: BE276936

LU:

Carbosin 50 mg : 2006060032

- (1x5ml): 0436635
- (10x5ml): 0435784

Carbosin 150 mg : 2006060033

- (1x15ml): 0436649
- (10x15ml): 0435798

Carbosin 450 mg : 2006060034

- (1x45ml): 0436652
- (10x45ml): 0435803

Carbosin 600 mg : 2006060035

- (1x60ml): 0436666
- (10x60ml): 0435817

Art der Abgabe

Verschreibungspflichtig.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Carbosin 50 mg - Carbosin 150 mg - Carbosin 450 mg

Datum der ersten Erteilung der Zulassung: Juni 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: April 2003

Carbosin 600 mg

Datum der ersten Erteilung der Zulassung: November 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Datum der letzten Überarbeitung: 02/2026.

Datum der letzten Genehmigung: 02/2026.