

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carboplatin Bendalis 10 mg/ml,
Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-
lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Carboplatin

Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 50 mg Carboplatin

Jede 15 ml Durchstechflasche enthält 150 mg Carboplatin

Jede 45 ml Durchstechflasche enthält 450 mg Carboplatin

Jede 60 ml Durchstechflasche enthält 600 mg Carboplatin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-
lösung

Klare, farblose, partikelfreie Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Carboplatin ist für die Behandlung folgen-
der Karzinome angezeigt:

- fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als:
 - First-line-Therapie
 - Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben;
- kleinzelliges Bronchialkarzinom.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Anwendung:

Carboplatin sollte ausschließlich intravenös verabreicht werden. Die empfohlene Carboplatin-Dosierung bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion, d.h. Kreatinin-Clearance von > 60 ml/min, beträgt 400 mg/m² als intravenöse Einzeldosis, die als Kurzzeiteinfusion (15 bis 60 min) verabreicht wird. Alternativ kann die unten angegebene Calvert-Formel zur Dosisbestimmung genutzt werden:

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

Siehe Tabelle

Hinweis: Mit der Calvert-Formel wird die Carboplatin-Gesamtdosis in mg, nicht in mg/m² errechnet. Bei Patienten, die eine intensive Vorbehandlung erhalten haben, darf die Formel nach Calvert nicht angewendet werden**.

** Patienten werden als stark vorbehandelt betrachtet, wenn sie eine der folgenden Behandlungen erhalten haben:

- Mitomycin C
- Nitrosourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/ Cyclophosphamid/Cisplatin
- Kombinationstherapie mit 5 oder mehr Wirkstoffen
- Strahlentherapie ≥ 4500 rad, fokussiert auf ein Feld von 20 × 20 cm oder auf mehr als ein Therapiefeld.

Die Behandlung mit Carboplatin sollte abgesetzt werden bei nichtansprechendem Tumor, progressiver Erkrankung und/oder bei Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen.

Die Behandlung sollte bis vier Wochen nach dem vorherigen Carboplatin-Kurs nicht wiederholt werden und/oder bis die Neutrophilenzahl mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt.

Eine Reduzierung der Anfangsdosis um 20–25 % wird bei den Patienten empfohlen, die Risikofaktoren wie eine vorherige myelosuppressive Behandlung und einen niedrigen Performance-Status (ECOG-Zubrod 2–4 oder Karnofsky unter 80) darbieten.

Während der initialen Behandlungskurse einer Behandlung mit Carboplatin wird für künftige Dosisanpassungen eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs durch wöchentliche Blutzellzählung empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Patienten mit Kreatinin-Clearance-Werten von weniger als 60 ml/min sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, eine Myelosuppression zu entwickeln.

Die optimale Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedarf einer angemessenen Anpassung der Dosis sowie einer häufigen Kontrolle des hämatologischen Nadirs und der Nierenfunktion.

Bei einer glomerulären Filtrationsrate von ≤ 20 ml/min darf Carboplatin nicht mehr angewendet werden.

Kombinationstherapie:

Die optimale Anwendung von Carboplatin in Kombination mit anderen myelosuppressiven Wirkstoffen macht eine dem angewendeten Regime und Schema entsprechende Dosisanpassung erforderlich.

Anwendung bei Kindern:

Da keine ausreichenden Erfahrungen zur Anwendung von Carboplatin bei Kindern vorliegen, können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Ältere Patienten:

Abhängig vom körperlichen Allgemeinzustand des Patienten können initiale oder

nachfolgende Dosierungsanpassungen erforderlich sein.

Verdünnen:

Das Produkt muss vor der Infusion verdünnt werden, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Carboplatin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere platinhaltige Verbindungen;
- in der Stillzeit;
- schwerwiegender Myelosuppression;
- blutenden Tumoren;
- vorbestehender schwerer Nierenfunktionsstörung (mit Kreatinin-Clearance von ≤ 20 ml pro Minute).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

Carboplatin sollte nur von Personen unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes, der in der Anwendung neoplastischer Therapie erfahren ist, verabreicht werden. Zur Handhabung der Therapie und potentieller Komplikationen sollten Diagnose- und Behandlungseinrichtungen leicht zugänglich sein.

Die myelosuppressive Wirkung von Carboplatin ist eng verbunden mit der renalen Clearance. Patienten mit anormaler Nierenfunktion oder Patienten, die eine Begleittherapie mit anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischem Potential erhalten, werden wahrscheinlich eine schwerere und länger anhaltende Myelotoxizität erleiden. Nierenfunktionsparameter sollten daher vor und während der Behandlung sorgfältig beurteilt werden.

Unter normalen Umständen sollten die Carboplatin-Infusionskurse nicht häufiger als monatlich wiederholt werden. Nach Verabreichung von Carboplatin treten Thrombozytopenie, Leukopenie und Anämie auf. Eine regelmäßige Überwachung des peripheren Blutbilds während der und im Anschluss an die Therapie mit Carboplatin wird empfohlen. Um additive Wirkungen zu minimieren, muss eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und anderen myelosuppressiven Substanzen im Hinblick auf Dosierung und zeitliche Planung sehr sorgfältig geplant werden. Bei Patienten, die unter einer schweren Myelosuppression leiden, kann eine supportive Transfusionstherapie erforderlich werden.

Carboplatin kann Übelkeit und Erbrechen verursachen. Es wurde berichtet, dass eine Prämedikation mit Antiemetika zur Reduzierung der Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen nützlich sein kann.

Carboplatin kann zu einer Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion führen. Sehr hohe Carboplatin-Dosen (≥ 5-Fache der empfohlenen Dosis bei Anwendung als Monopräparat) haben zu schweren Anomalien der Leber- und/oder Nierenfunktion geführt. Es ist nicht geklärt, ob ein angemessenes Hydratationsprogramm die Wirkungen auf die Nierenfunktion bewältigen kann. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung ist in Gegenwart mäßiger bis

Dosis (mg) = angestrebter AUC-Wert (mg/ml × min) × [GFR ml/min + 25]		
Angestrebter AUC-Wert	Geplante Chemotherapie	Behandlungsstatus des Patienten
5 – 7 mg/ml min	Carboplatin-Monotherapie	Bisher unbehandelt
4 – 6 mg/ml min	Carboplatin-Monotherapie	vorbehandelt
4 – 6 mg/ml min	Carboplatin plus Cyclophosphamid	Bisher unbehandelt

CARBOPLATIN BENDALIS 10 mg/ml



schwerer Veränderungen der Nieren- oder Leberfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Die Häufigkeit und Schwere einer Nephrotoxizität kann bei Patienten, die vor einer Carboplatin-Behandlung eine beeinträchtigte Nierenfunktion haben, ansteigen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist bei Patienten, die als Folge einer Cisplatin-Behandlung im Vorfeld eine Nephrotoxizität erlitten, wahrscheinlicher. Wenngleich keine klinischen Beweise für eine verstärkte Nephrotoxizität angesammelt wurden, wird empfohlen, Carboplatin nicht mit Aminoglykosiden oder sonstigen nephrotoxischen Verbindungen zu kombinieren.

Unter Carboplatin wurden gelegentlich allergische Reaktionen berichtet, z.B. erythematöser Ausschlag, Fieber ohne offensichtliche Ursache oder Pruritus. Selten traten Anaphylaxie, Angioödem und anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Urtikaria und Gesichtssödem, auf. Diese Reaktionen waren denen, die nach Verabreichung anderer platinhaltiger Verbindungen beobachtet wurden, ähnlich und können innerhalb von Minuten auftreten. Die Inzidenz allergischer Reaktionen kann bei vorheriger Exposition durch eine Platintherapie erhöht sein; allergische Reaktionen wurden jedoch auch bei initialer Exposition durch Carboplatin beobachtet. Patienten sind sorgfältig auf mögliche allergische Reaktionen zu beobachten und durch angemessene supportive Therapie, einschließlich Antihistamine, Adrenalin und/oder Glucocorticoiden, zu behandeln.

Neurologische Bewertungen und eine Prüfung des Hörvermögens sollten, besonders bei Patienten, die hochdosiertes Carboplatin erhalten, regelmäßig durchgeführt werden. Neurotoxizität wie Parästhesie, verminderte Sehnenreflexe und Ototoxizität sind bei Patienten, die mit anderer Platintherapie sowie anderen ototoxischen Mitteln vorbehandelt wurden, wahrscheinlicher.

Es liegen keine Untersuchungen über das karzinogene Potential von Carboplatin vor. Für Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität wurde jedoch über karzinogene Wirkungen berichtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Aluminiumhaltige Geräte sollten bei der Zubereitung und Verabreichung von Carboplatin nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen oder ototoxischen Präparaten, wie Aminoglycoside, Vancomycin, Capreomycin und Diuretika, wird nicht empfohlen, da dies infolge der Carboplatin-induzierten Veränderungen der renalen Clearance dieser Substanzen zu verstärkter oder erhöhter Toxizität führen kann.

Bei einer Kombination von Carboplatin mit anderen myelosuppressiven Präparaten kann die myelosuppressive Wirkung von Carboplatin und/ oder anderen Präparaten ausgeprägter sein. Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit anderen nephrotoxischen Wirkstoffen erhalten, werden wahrscheinlich infolge der herabgesetzten renalen Clearance von Carboplatin eine schwerere und länger anhaltende Myelotoxizität erleiden.

Wenn Carboplatin begleitend zu Warfarin angewendet wird, ist Vorsicht angezeigt, da Fälle erhöhter INR-Werte berichtet worden sind.

Ein Abfall der Phenytoin-Serumspiegel wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Carboplatin und Phenytoin beobachtet. Dies kann zum Wiederauftreten von Krampfanfällen führen und eine Erhöhung der Phenytoin-Dosierungen erforderlich machen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Carboplatin und Chelatbildnern sollte vermieden werden, weil dies theoretisch zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von Carboplatin führen könnte. Allerdings wurde die antineoplastische Wirkung von Carboplatin durch Diethyldithiocarbamat in Tierversuchen und bei klinischer Anwendung nicht beeinflusst.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Carboplatin während der Schwangerschaft wurde nicht untersucht: Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Carboplatin hat sich bei der Ratte als embryotoxisch und teratogen sowie in vivo und in vitro als mutagen erwiesen. Carboplatin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Bei einer Anwendung von Carboplatin während der Schwangerschaft muss die Patientin über die potentielle Gefährdung des Feten aufgeklärt werden.

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter müssen zur Vermeidung einer Schwangerschaft während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung eine wirksame Kontrazeption anwenden. Frauen, die während der Therapie schwanger sind oder schwanger werden, ist eine genetische Beratung anzubieten. Carboplatin ist genotoxisch. Männlichen Patienten, die mit Carboplatin behandelt werden, wird empfohlen, während und bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung 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.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin beim Menschen in die Muttermilch übertritt.

Wegen möglicher schädigender Wirkungen auf den Säugling, darf während der Behandlung mit Carboplatin nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Carboplatin hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fähigkeit Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen. Carboplatin kann jedoch Übelkeit und Erbrechen hervorrufen und dadurch indirekt die Fähigkeit Auto zu fahren und Maschinen zu bedienen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die im Folgenden mitgeteilten Häufigkeiten unerwünschter Reaktionen beruhen auf kumulativen Daten einer großen Gruppe von Patienten mit unterschiedlichen prognostischen Merkmalen vor Behandlungsbeginn.

Es wurden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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).

Herzerkrankungen

Sehr selten: Sowohl kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinsuffizienz, Embolie) als auch zerebrovaskuläre Ereignisse (Apoplexie) wurden in Einzelfällen berichtet (Kausalzusammenhang mit Carboplatin nicht gesichert). Einzelfälle von Hypertonie wurden berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Myelosuppression ist die dosislimitierende Toxizität von Carboplatin. Eine Myelosuppression kann bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, extensiver Vorbehandlung, schlechtem Performance Status und einem Alter über 65 Jahren schwerwiegender und länger anhaltend sein. Eine Myelosuppression kann ebenso durch eine Therapie, in der Carboplatin mit weiteren myelosuppressiven Präparaten kombiniert ist, verstärkt sein. Wenn Carboplatin als alleiniger Wirkstoff und mit der empfohlenen Dosierung und Anwendungshäufigkeit eingesetzt wird, ist die Myelosuppression im Allgemeinen reversibel und nicht kumulativ.

Bei maximal tolerierten Dosierungen von als alleiniger Wirkstoff verabreichtem Carboplatin tritt bei etwa einem Drittel der Patienten eine Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen von weniger als $50 \times 10^9/l$ zum Zeitpunkt des Nadirs auf. Der Nadir tritt im Allgemeinen zwischen den Tagen 14 und 21 ein, mit Erholung innerhalb von 35 Tagen ab Behandlungsbeginn.

Außerdem trat bei etwa 20 % der Patienten eine Leukopenie auf, jedoch kann die Erholung ab dem Tag des Nadirs (Tag 14–28) langsamer erfolgen und tritt im Allgemeinen innerhalb von 42 Tagen ab Behandlungsbeginn ein. Eine Neutropenie mit Granulozytenzahlen unter $1 \times 10^9/l$ tritt bei etwa einem Fünftel der Patienten auf. Bei 48 % der Patienten mit normalen Ausgangswerten wurden Hämoglobinwerte unter $9,5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ beobachtet. Eine Anämie tritt häufig auf und kann kumulativ sein.

Häufig: Hämorrhagische Komplikationen, im Allgemeinen geringfügig, wurden ebenfalls berichtet.

Gelegentlich: Infektiöse Komplikationen wurden gelegentlich berichtet.

Selten: Fälle von febriler Neutropenie wurden berichtet. Einzelfälle lebensbedrohender Infektionen und Blutungen sind aufgetreten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums

Sehr selten: Lungenfibrose, die sich als Engegefühl in der Brust und Dyspnoe manifestiert. Dies sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine pulmonale Überempfindlichkeit ausgeschlossen ist (siehe unter „Allgemeine Erkrankungen“).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Die Inzidenz von peripheren Neuropathien nach einer Behandlung mit Carboplatin liegt bei 6 %. Bei der Mehrzahl der Patienten beschränkt sich die Neurotoxizität auf Parästhesien und eine Abnahme der tiefen Sehnenreflexe. Bei älteren Patienten oder solchen, die mit Cisplatin vorbehandelt sind, sind die Häufigkeit und Intensität dieser Nebenwirkungen erhöht. Vor Beginn der Carboplatin-Therapie vorhandene Parästhesien, vor allem wenn sie mit einer vorausgegangenen Cisplatin-Behandlung verbunden sind, können während der Behandlung mit Carboplatin persistieren oder sich verschlimmern. (Siehe Vorsichtsmaßnahmen.)

Gelegentlich: Zentralnervöse Symptome wurden berichtet, scheinen allerdings häufig auf eine gleichzeitige Antiemetika-Therapie zurückzuführen zu sein.

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen, zuweilen einschließlich vorübergehenden Sehverlust, wurden unter Platintherapie selten berichtet. Dies ist im Allgemeinen mit einer Hochdosistherapie bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion verbunden. Aus Überwachungen nach Markteinführung wurde Optikusneuritis berichtet.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr häufig: Subklinische Verminderung der Hörschärfe, bestehend aus durch Audiogramm ermittelte Hörstörungen im Hochfrequenzbereich (4000–8000 Hz), wurden bei 15 % der mit Carboplatin behandelten Patienten berichtet.

Häufig: Klinische Ototoxizität. Lediglich 1 % der Patienten zeigt klinische Symptome, in den meisten Fällen als Tinnitus manifestiert. Bei Patienten, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden und mit dieser Therapie in Beziehung stehend einen Hörverlust ausbildeten, kann die Beeinträchtigung des Hörvermögens persistieren oder sich verschlechtern.

Bei höheren als den empfohlenen Carboplatin-Dosen in Kombination mit anderen ototoxischen Wirkstoffen wurde ein klinisch signifikanter Hörverlust berichtet, der in pädiatrischen Patienten auftrat, wenn Carboplatin verabreicht wurde.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit ohne Erbrechen tritt bei etwa einem Viertel der Patienten, die Carboplatin erhielten, auf, Erbrechen wurde

bei mehr als der Hälfte der Patienten berichtet und etwa ein Drittel von diesen litt unter schwerer Emesis. Übelkeit und Erbrechen treten generell zeitverzögert 6 bis 12 Stunden nach Verabreichung von Carboplatin auf, verschwinden im Allgemeinen innerhalb 24 Stunden nach der Behandlung und sprechen im Allgemeinen auf antiemetische Arzneimittel an (oder können durch sie verhindert werden). Ein Viertel der Patienten haben keine Übelkeit oder kein Erbrechen. Lediglich bei 1 % der Patienten wurde Erbrechen, das nicht durch Arzneimittel kontrolliert werden konnte, beobachtet. Erbrechen scheint bei zuvor behandelten Patienten häufiger aufzutreten, insbesondere bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten. Schmerzhaftes gastrointestinale Beschwerden traten bei 17 % der Patienten auf.

Häufig: Diarrhö (6 %), Obstipation (4 %), Mukositis.

Selten: Veränderungen des Geschmacks. Fälle von Anorexie wurden berichtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Die renale Toxizität ist Patienten, die Carboplatin erhalten, im Allgemeinen nicht dosislimitierend noch erfordert sie Präventivmaßnahmen wie die Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina oder eine forcierte Diurese. Dennoch können Harnstoff- und Harnstickstoff-Spiegel im Blut oder Serum-Kreatinin-Spiegel auftreten.

Häufig: Außerdem kann eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, definiert als Abnahme der Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min beobachtet werden. Inzidenz und Schweregrad der Nephrotoxizität können bei Patienten, die vor einer Carboplatin-Behandlung eine beeinträchtigte Nierenfunktion haben, ansteigen.

Es ist nicht geklärt, ob ein angemessenes Hydrationsprogramm solch eine Auswirkung bewältigen kann, allerdings ist eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung in Gegenwart einer mäßigen Veränderung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 41–59 ml/min) oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 21–40 ml/min) erforderlich. Carboplatin ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von oder unter 20 ml/min kontraindiziert.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Senkungen der Serumelektrolyte (Natrium, Magnesium, Kalium und Kalzium) nach Behandlung mit Carboplatin wurden berichtet, wurden jedoch als nicht schwerwiegend genug gemeldet, um das Auftreten klinischer Zeichen oder Symptome hervorzurufen.

Selten: Fälle von Hyponatriämie wurden berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Gelegentlich: Sekundär malignome (einschließlich Promyelozytenleukämie, die 6 Jahre nach einer Monotherapie mit Carboplatin und vorausgegangener Strahlenbehandlung auftrat) wurden nach Verabrei-

chung von Carboplatin als alleiniger Wirkstoff oder als Kombinationstherapie berichtet (Kausalzusammenhang nicht bewiesen).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Hyperurikämie wird bei etwa einem Viertel der Patienten beobachtet. Die erhöhten Harnsäure-Serumspiegel können durch Allopurinol gesenkt werden. Asthenie.

Häufig: Malaise, Urtikaria, grippeartiges Syndrom, erythematöser Hautausschlag, Pruritus.

Gelegentlich: Fieber und Schüttelfrost ohne Nachweis einer Infektion, Reaktionen an der Einstichstelle wie Schmerzen, Erythem, Schwellung, Urtikaria und Nekrose.

Selten: Hämolytisch-urämisches Syndrom.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Allergische Reaktionen auf Carboplatin wurden bei weniger als 2 % der Patienten berichtet z. B. Hautausschlag, Urtikaria, erythematöser Ausschlag, Fieber ohne offensichtliche Ursache oder Pruritus. Diese Reaktionen waren denen, die nach Verabreichung anderer platinhaltiger Verbindungen beobachtet wurden, ähnlich und sind durch angemessene supportive Therapie zu handhaben.

Selten: Anaphylaxie, anaphylaktischer Schock, Angioödem und anaphylaktoide Reaktionen, einschließlich Bronchospasmus, Urtikaria, Gesichtsoedem und -rötung, Dyspnoe, Hypotonie, Schwindel, keuchen-des Atmen und Tachykardie traten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Bei etwa einem Drittel der Patienten mit normalen Ausgangswerten wurden unter Carboplatin Abweichungen von Leberfunktionstests (sind im Allgemeinen leicht bis mäßig) berichtet. Der Spiegel der alkalischen Phosphatase ist häufiger erhöht als SGOT, SGPT oder Gesamtbilirubin. Die Mehrzahl dieser Abweichungen entwickelt sich während des Therapiekurses spontan zurück.

Selten: Schwere Leberfunktionsstörungen (einschließlich akuter Lebernekrosen) wurden nach Verabreichung von höheren als den empfohlenen Carboplatin-Dosierungen berichtet.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

In Phase I-Studien wurde Carboplatin bei einer Dosierung von bis zu 1 600 mg/m² i. v. pro Kurs verabreicht. Bei dieser Dosierung wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet. Der Nadir für Granulozyten, Thrombozyten und Hämoglobin wurde zwischen den Tagen 9–25 (median: 12–17 Tage) beobachtet. Die Granulozyten hatten Werte von $\geq 500/\mu\text{l}$ nach 8–14 (median: 11) Tagen erreicht und die Thrombozyten Werte von $\geq 25\ 000/\mu\text{l}$ nach 3–8 (median: 7) Tagen. Außerdem traten die folgenden nichthämatologischen Nebenwirkungen auf: Nierenfunktionsstörungen mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate um 50 %, Neuropathien, Ototoxizität, Sehverlust, Hyperbilirubinämie, Mukositis, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen mit Kopfschmerzen, Erythem und schwere

CARBOPLATIN BENDALIS 10 mg/ml



Infektion. Hörstörungen waren in der Mehrzahl der Fälle vorübergehend und reversibel.

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Carboplatin. Die erwarteten Komplikationen einer Überdosierung würden sowohl von der Myelosuppression als auch von der Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion abhängen. Eine Knochenmark-Transplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) können wirksame Maßnahmen bei der Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, platinhaltige Verbindungen. ATC-Code: L01X A02

Carboplatin ist ein antineoplastischer Wirkstoff. Seine Aktivität gegen verschiedene murine und humane Zell-Linien wurde bewiesen.

Ungeachtet des Ortes ihrer Ansiedelung weist Carboplatin eine vergleichbare Aktivität wie Cisplatin gegen ein breites Spektrum von Tumoren auf.

Verfahren der alkalischen Elution und Studien zur DNA-Bindung haben qualitativ ähnliche Wirkungsweisen von Carboplatin und Cisplatin gezeigt. Wie Cisplatin induziert Carboplatin Veränderungen der superhelicalem Konformation der DNA, was mit einem „Effekt der DNA-Verkürzung“ übereinstimmt. Pädiatrische Patienten: Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht bewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Verabreichung von Carboplatin besteht beim Menschen eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentrationen des gesamten und des freien, ultrafiltrierbaren Platins. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve zeigt auch für Gesamtplatin eine lineare Beziehung zur Dosis, wenn die Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min beträgt.

Wiederholte Dosierungen während vier aufeinander folgenden Tagen riefen keine Platin-Akkumulation im Plasma hervor. Nach der Verabreichung von Carboplatin berichtete Werte für die terminale Eliminationshalbwertszeit von freiem, ultrafiltrierbarem Platin und Carboplatin beim Menschen betrugen etwa 6 Stunden bzw. 1,5 Stunden. Während der initialen Phase liegt der überwiegende Anteil des freien, ultrafiltrierbaren Platins als Carboplatin vor. Die terminale Halbwertszeit für Gesamtplatin im Plasma beträgt 24 Stunden. Innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung ist ungefähr 87 % des Platins im Plasma an Proteine gebunden. Carboplatin wird primär mit dem Urin ausgeschieden, mit Rückgewinnung von ungefähr 70 % des verabreichten Platins innerhalb von 24 Stunden. Der überwiegende Anteil des Arzneimittels wird in den ersten 6 Stunden ausgeschieden. Die Gesamtkörper- und die renale Clearance von freiem, ultrafiltrierbarem Platin korreliert

mit der glomerulären Filtrationsrate, nicht aber mit der tubulären Sekretion.

Berichten zufolge schwankt die Carboplatin-Clearance bei pädiatrischen Patienten um das 3- bis 4-Fache. Literaturdaten legen für Erwachsene nahe, dass die Nierenfunktion zu den Schwankungen bei der Carboplatin-Clearance beitragen könnte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Carboplatin hat sich bei der Ratte als embryotoxisch und teratogen erwiesen. Es ist *in vivo* und *in vitro* mutagen. Auch wenn keine Untersuchungen zum karzinogenen Potential von Carboplatin durchgeführt wurden, wurde für Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen und mit ähnlicher Mutagenität über karzinogene Wirkungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel sollte nicht mit anderen Arzneimitteln, außer den in Abschnitt 6.6 genannten, gemischt werden. Carboplatin darf nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbestecken, Spritzen und Injektionsnadeln gegeben werden, da Aluminium mit Carboplatin reagiert und schwarze Ausfällung verursachen kann, wodurch die antineoplastische Wirksamkeit herabgesetzt werden kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 18 Monate
Nach Verdünnung: 8 Stunden

Chemisch-physikalische In-Gebrauch-Stabilität wurde für 8 Stunden bei 25 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, liegen Aufbewahrungszeit und -bedingungen der zubereiteten Infusionslösung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche: Nicht über 25 °C lagern (siehe Abschnitt 6.3). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Verdünnung: Nicht über 25 °C lagern (siehe Abschnitt 6.3).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit einer farblosen Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminiumkappe mit orangefarbener Polypropylenscheibe.

Die Durchstechflaschen werden mit oder ohne Schutzfolie verpackt.

Packungsgrößen:

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml, 15 ml, 45 ml und 60 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist zur Einmalgabe bestimmt.

Verunreinigung

Im Falle des Kontakts mit Carboplatin Bendalis und Augen oder der Haut, muss die betroffene Stelle großzügig mit Wasser oder normaler Saline gereinigt werden. Eine sanfte Creme kann genommen werden um vorübergehend brennende Hautpartien zu behandeln. Wenn die Augen betroffen sind sollte ein Arzt aufgesucht werden.

Entsorgung

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

Verdünnung

Das Produkt muss vor Anwendung mit 5 %iger Dextroselösung oder 0,9 %iger Kochsalzlösung bis zu einer Konzentration von 0,5 mg/ml, verdünnt werden.

Die folgenden Richtlinien zur sicheren Handhabung von Platinverbindungen sollten beachtet werden:

1. Carboplatin Bendalis sollte nur von mit der Handhabung von chemotherapeutischen Stoffen geschultem Personal für die Anwendung vorbereitet werden.
2. Die Zubereitung sollte nur in dafür ausgewiesenen Bereichen durchgeführt werden.
3. Adäquate Schutzhandschuhe müssen getragen werden.
4. Es müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um den Kontakt mit den Augen zu vermeiden. Sollte es dennoch zu einem Kontakt mit den Augen kommen, müssen diese mit reichlich Wasser und/oder Saline gespült werden.
5. Schwangere sollten von dem Umgang mit zytotoxischen Stoffen ausgeschlossen werden.
6. Bei der Entsorgung der zur Rekonstitution von zytotoxischen Arzneimitteln genutzten Utensilien, wie Spritzen, Nadeln etc. sind adäquate Sicherheits- und Vorsorgemaßnahmen zu treffen. Überschussmaterial und Altmüll können entsorgt werden in dem sie in zweifach versiegelten Polyethylenbeuteln verpackt und bei 1000 °C verbrannt werden. Flüssiger Abfall kann mit viel Wasser abgewaschen werden.
7. Die Arbeitsfläche sollte mit durch Plastik gesicherten Einwegsaugtüchern bedeckt werden.
8. Auf allen Spritzen und Sets sollte ein Luer-Lock genutzt werden. Große Bohrnadeln werden empfohlen um den Druck und die Möglichkeit der Aerosolbildung zu minimieren. Die Aerosolbildung kann ebenfalls durch den Gebrauch einer belüfteten Nadel reduziert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bendalis GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching

8. ZULASSUNGSNUMMER

86830.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

24.08.2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt