

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Carboplatin-GRY® 10 mg/ml  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

50 mg/5 ml, 150 mg/15 ml, 450 mg/45 ml,  
600 mg/60 ml

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

Durchstechflaschen mit 50 mg, 150 mg,  
450 mg und 600 mg Carboplatin(cis-Diam-  
min[1,1-cyclobutandicarboxylato]platin) als  
Lösung in einer Konzentration von 10 mg/  
ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen  
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-  
lösung

**Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat  
zur Herstellung einer Infusionslösung** ist  
eine klare, farblose bis schwach gelbe Lö-  
sung, frei von Partikeln.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Carboplatin ist in der Behandlung folgender  
Karzinome angezeigt:

- fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkar-  
zinom als
  - First-line-Therapie
  - Second-line-Therapie, wenn andere  
Behandlungen versagt haben
- kleinzelliges Bronchialkarzinom, in Kom-  
bination mit anderen Chemotherapeutika.

**4.2 Dosierung,  
Art und Dauer der Anwendung**

Carboplatin sollte ausschließlich intravenös  
verabreicht werden. Die empfohlene Carbo-  
platin-Dosierung bei zuvor unbehandelten  
erwachsenen Patienten mit normaler Nie-  
renfunktion beträgt 400 mg Carboplatin/m<sup>2</sup>  
als intravenöse Einzeldosis, die als Kurzzeit-  
infusion (15 bis 60 min) verabreicht wird.  
Die Therapiekurse sollten nicht früher als in  
4wöchigen Abständen wiederholt werden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren wie vo-  
rangegangener knochenmarksuppressiver  
Behandlung 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 ml/min sind einem erhöhten Risiko  
einer schweren Knochenmarksuppression  
ausgesetzt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-  
funktion ist zur optimalen Anwendung von  
Carboplatin eine angemessene Dosisan-  
passung und eine engmaschige Kontrolle  
des hämatologischen Nadirs, der Elektro-  
lyte und der Nierenfunktion erforderlich.

Das Auftreten von schwerer Leukopenie,  
Neutropenie oder Thrombozytopenie kann  
unter Verwendung der folgenden Dosie-  
rung kontrolliert werden:

- 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. am ersten Tag bei Pa-  
tienten mit einer Kreatinin-Clearance von  
41–59 ml/min
- 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. am ersten Tag bei Pa-  
tienten mit einer Kreatinin-Clearance von  
21–40 ml/min

Carboplatin darf Patienten mit einer Krea-  
tininclearance ≤ 20 ml/min nicht verabreicht  
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 Ge-  
fahr einer Über- oder Unterdosierung auf-  
grund individueller Unterschiede der Nie-  
renfunktion reduziert.

Formel nach Calvert:

Gesamtdosis (mg) = (angestrebter AUC-  
Wert) × (GFR + 25)

Hinweis:

Die Formel nach Calvert errechnet die Carbo-  
platin-Gesamtdosis in mg, nicht in mg/m<sup>2</sup>.

*ange- strebt AUC-Wert	geplante Chemo- therapie	Behandlungs- status des Patienten
5–7 mg/ ml × min	Monotherapie mit Carbopla- tin	Keine Vor- behandlung
4–6 mg/ ml × min	Monotherapie mit Carbopla- tin	Vorbehand- lung
4–6 mg/ ml × min	Carboplatin plus Cyclo- phosphamid	Keine Vor- behandlung

Bei intensiv vorbehandelten Patienten, die  
bereits mit folgenden Therapieregimen vor-  
behandelt sind, sollte die Formel nach Cal-  
vert nicht angewendet werden:

- Mitomycin C
- Nitrosoourea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/  
Cyclophosphamid/Cisplatin
- Kombinationstherapie mit 5 oder mehr  
zytostatischen Wirkstoffen
- Strahlentherapie ≥ 5.000 rad, fokussiert  
auf ein Feld von 20 × 20 cm oder auf  
mehr als ein Feld.

**Erniedrigte Zahl an Thrombozyten und  
neutrophilen Granulozyten**

Die Carboplatin-Dosis in der Mono- oder  
Kombinationstherapie (z. B. mit Cyclophos-  
phamid) kann bei Patienten, die bei der  
vorangegangenen Dosierung keine häma-  
tologische Toxizität (z. B. Plättchen- und neu-  
trophile Granulozyten-Zahlen verbleiben über  
100.000 bzw. 2.000/mm<sup>3</sup>) entwickeln, um  
25 % erhöht werden. Bei Patienten, die bei  
der vorangegangenen Dosierung nur eine  
leichte bis mittlere hämatologische Toxizität  
entwickeln (z. B. Plättchen- oder neutrophile  
Granulozyten-Zahlen von 50.000–100.000  
bzw. 500–2.000/mm<sup>3</sup>), ist keine Dosisan-  
passung in der Mono- oder Kombinations-  
therapie erforderlich. Bei Patienten, die bei  
der vorangegangenen Dosierung mittlere

bis schwere hämatologische Toxizität ent-  
wickeln (z. B. Plättchen- oder neutrophile  
Granulozyten-Zahlen unter 50.000 bzw.  
500/mm<sup>3</sup>), sollte erwogen werden, die Car-  
boplatin-Dosis in der Mono- oder Kombi-  
nationstherapie um 25 % zu reduzieren.  
Eine Zusammenfassung der Dosisanpas-  
sung wird in folgender Tabelle gegeben:

Thrombo- zyten	Neutrophile Granulo- zyten	Angepasste Dosierung (des voran- gegangenen Behand- lungskurses)
> 100.000	> 2.000	125 %
50.000– 100.000	500–2.000	Keine Änderung
< 50.000	< 500	75 %

**Kombinationstherapie**

Die optimale Anwendung von Carboplatin  
in Kombination mit anderen knochenmark-  
suppressiven Arzneimitteln erfordert eine  
Dosisanpassung entsprechend dem ge-  
wählten Regime und Zeitplan.

Pädiatrische Patienten

Es liegen keine ausreichenden Daten zur  
Unterstützung einer Dosierungsempfehlung  
bei pädiatrischen Patienten vor.

**Anwendung bei älteren Patienten  
(älter als 65 Jahre)**

Dosierungsanpassungen können während  
der ersten und bei den folgenden Therapie-  
kursen, je nach dem körperlichen Allgemei-  
nzustand des Patienten, erforderlich sein.

**Verdünnungen**

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infu-  
sionslösung darf mit steriler 5%iger Gluco-  
selösung oder steriler 0,9%iger Kochsalz-  
lösung bis zu einer Endkonzentration von  
0,5 mg/ml (500 µg/ml) verdünnt werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Carboplatin darf nicht bei Patienten mit  
schwerer vorbestehender Nierenfunktions-  
störung angewendet werden (Kreatinin-  
Clearance ≤ 20 ml/min).

Patienten mit einer schweren Knochen-  
markschädigung sollte Carboplatin nicht  
verabreicht werden.

Carboplatin ist bei Patienten mit schweren  
allergischen Reaktionen auf Carboplatin,  
andere platinhaltige Verbindungen oder  
Mannitol kontraindiziert.

Carboplatin ist kontraindiziert bei Patienten  
mit blutenden Tumoren.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-  
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Carboplatin sollte nur von Ärzten, die Er-  
fahrungen in der Tumorthherapie haben, ver-  
abreicht werden.

Die knochenmarksuppressive Wirkung von  
Carboplatin steht in engem Zusammen-  
hang mit der renalen Clearance:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-  
funktion bzw. bei Patienten, die gleichzeitig  
mit anderen potentiell nierentoxischen Arz-  
neimitteln behandelt werden, kann eine

# Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



schwerere und länger anhaltende Myelotoxizität auftreten.

Daher sollten die Nierenfunktionsparameter vor und während der Therapiesorgfältig überwacht werden.

Die Carboplatin-Kurse sollten unter normalen Umständen nicht häufiger als in 4-wöchigen 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 empfohlen.

Eine Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkhemmenden Arzneimitteln muss hinsichtlich Dosierungsanpassungen und Zeitplan sehr 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 eine langsamere 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 Carboplatin 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 Mutagenität wurden aber kanzerogene Wirkungen berichtet.

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

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.

Bei verzögertem Leukozyten- und Thrombozytenaufbau sollte die Carboplatin-Therapie nicht vor Erreichen von Leukozytenzahlen  $\geq 2.000/\mu\text{l}$  und Plättchenzahlen  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  wieder aufgenommen werden.

## 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.

Ein Abfall der Phenytoin-Serum-Spiegel wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Carboplatin und Phenytoin beobachtet.

## 4.6 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 die Anwendung wirksamer kontrazeptiver Maßnahmen während der Chemotherapie hingewiesen werden. Männliche Patienten sollten bis zu 6 Monaten nach Beendigung der Therapie kontrazeptive Maßnahmen ergreifen.

Für Schwangere oder für Patientinnen, bei denen während der Behandlung eine Schwangerschaft eintritt, sollte auf die Möglichkeit einer genetischen Beratung hingewiesen werden.

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

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

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

Bei Carboplatin-Monotherapie mit maximal tolerierten Dosierungen kommt es bei ca. einem Drittel der Patienten zu einer Thrombozytopenie mit Nadir-Plättchenzahlen von weniger als  $50 \times 10^9/\text{l}$ . Der Nadir tritt im Allgemeinen zwischen den Tagen 14 und 21 ein, eine Normalisierung erfolgt innerhalb von 35 Tagen von Behandlungsbeginn an. Eine Leukopenie ( $< 2.000/\mu\text{l}$ ) 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. Sehr häufig ( $> 1$  von 10 Behandelten) wurde eine Hämoglobinabnahme beobachtet.

Die Einschränkung der Knochenmarkfunktion kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, intensiver Vorbehandlung, schlechtem Allgemeinzustand und 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 ebenso 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 über gewöhnlich leichte Blutungen berichtet worden. In Einzelfällen wurden febrile Neutropenie, 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. Dennoch kann es bei ungefähr 15 % der Patienten, die ohne Hydratation oder forcierte Diurese behandelt werden, zu einer Erhöhung des Harnstoffspiegels im Blut oder des Serum-Kreatinins kommen. Des Weiteren kann eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $< 60 \text{ ml/min}$ ) 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 mäßigen (Kreatinin-Clearance  $41\text{--}59 \text{ ml/min}$ ) oder schwerwiegenden Veränderung (Kreatinin-Clearance  $21\text{--}40 \text{ ml/min}$ ) der Nierenfunktion kommt.

Carboplatin ist bei Patienten mit einer Kreatininclearance von  $\leq 20 \text{ ml/min}$  kontraindiziert.

Leichte Senkungen der Serumelektrolyte (Magnesium, Natrium, Kalium und – in seltenen Fällen – Kalzium) sind nach der Behandlung mit Carboplatin beobachtet worden, ohne dass klinische Symptome auftraten.

#### **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). Ein Viertel der Patienten leidet weder an Übelkeit noch an Erbrechen.

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

Über Anorexie wurde in einigen Fällen berichtet.

#### **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. Erytheme, Fieber ohne offensichtliche Ursache und Pruritus.

In Einzelfällen können Bronchospasmus, Hypotonie und anaphylaktischer Schock auftreten, die entsprechende Behandlungsmaßnahmen (Epinephrin, Antihistaminika, Corticosteroide) erfordern.

#### **Ototoxizität**

Subklinische Hörstörungen mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4.000–8.000 Hz) sind bei audiometrischen Untersuchungen bei 15 % der mit Carboplatin behandelten Patienten beobachtet worden. Nur bei 1 % der Patienten jedoch 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.

#### **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 leichte bis mäßige Veränderungen der Leberwerte 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.

In seltenen Fällen sind Geschmacksveränderung, Alopezie, Fieber und Schüttelfrost ohne Befunde für eine Infektion aufgetreten.

In Einzelfällen wurden Sekundärtumoren als Folge sowohl einer Carboplatin-Monotherapie als auch einer Kombinationstherapie beobachtet (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.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es muss alles daran gesetzt werden, eine Überdosierung zu vermeiden, da keine Antidote für Carboplatin zur Verfügung stehen.

Während klinischer Studien kam es in keinem Fall zu einer Überdosierung. Die zu erwartenden Komplikationen einer Überdosierung können sekundäre Folgen der Knochenmarkdepression und/oder der Lebertoxizität sein.

Eine Überdosierung mit diesem Arzneimittel wird mit Nierenversagen in Verbindung gebracht. Im Fall toxischer Wirkungen sollten symptomatische Maßnahmen zur Stabilisierung des Patienten eingeleitet werden.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

L01XA02: 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.

Pädiatrische Patienten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurde nicht untersucht.

#### **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 Carboplatin 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 Platins im Plasma 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.

Es wurde berichtet, dass die Clearance von Carboplatin bei pädiatrischen Patienten um das 3- bis 4-fache schwankt. Wie bei erwachsenen Patienten deuten Literaturangaben darauf hin, dass die Nierenfunktion im Zusammenhang mit Unterschieden in der Clearance von Carboplatin stehen kann.

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei Tieren fanden sich Symptome einer akuten Toxizität in Erbrechen, Anorexie, Adipsie,



# Carboplatin-GRY® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



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 Blut-Harnstoff-Stickstoffs, Blutungen, bakterielle Infektionen, Bronchitis, Netzhautschädigung, leichte Ototoxizität und Nierenschädigung. Carboplatin hat zytogene Effekte, die auf eine mögliche Mutagenität/Karzinogenität hindeuten.

**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 schwere Skelettmissbildungen der überlebenden Föten beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

D-Mannitol, Wasser für Injektionszwecke.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer sie sind unter 4.2 „Verdünnungen“ aufgeführt.

**Carboplatin-GRY® 10 mg/ml** sollte nicht mit aluminiumhaltigen Infusionsbesteckungen, Spritzen und Injektionsnadeln verabreicht werden. Die antineoplastische Wirkung kann dadurch herabgesetzt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

#### **Nach Öffnen des Behältnisses:**

Zum sofortigen und einmaligen Gebrauch!

#### **Nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung/Verdünnung:**

Soweit erforderlich, sind unter validierten aseptischen Bedingungen hergestellte, gebrauchsfertige Lösungen/Verdünnungen maximal 24 Stunden (+2 bis +8°C) haltbar.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

#### **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 µg/ml) verdünnt werden.

Auch bei Verdünnungen, wie vorgeschrieben, müssen Carboplatin-Lösungen, die bei Raumtemperatur (+15° bis +25° C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden, innerhalb von drei Stunden, bei Lagerung zwischen +2° bis +8° C innerhalb von 24 Stunden, verbraucht werden, wenn die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung/Verdünnung unter validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist. Da die Formulierung keine antibakteriell wirksamen Konservie-

rungsmittel enthält, wird empfohlen, Carboplatin-Lösungen in jedem Fall drei Stunden nach der Verdünnung zu vernichten, wenn sie bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt gelagert wurden, bzw. nach 24 Stunden, wenn sie im Kühlschrank aufbewahrt wurden.

Dieses Arzneimittel ist ausschließlich zur Anwendung als Einzeldosis bestimmt.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Durchstechflaschen aus Glas USP-Typ I mit schwarzen, teflonbeschichteten Stopfen aus grauem Chlorbutylkautschuk und Aluminiumbördelkappe

5-ml-, 15-ml-, 45-ml- und 60 ml- Durchstechflaschen, die je 10 mg/ml Carboplatin enthalten:

Packungsgrößen:  
5-ml-Durchstechflaschen  
(± 50 mg Carboplatin): 1 und 10

15-ml-Durchstechflaschen  
(± 150 mg Carboplatin): 1 und 10

45-ml-Durchstechflaschen  
(± 450 mg Carboplatin): 1

60-ml-Durchstechflaschen  
(± 600 mg Carboplatin): 1

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur 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 darf nicht von schwangerem Personal 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 1.000 °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. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

#### **Mitvertrieb durch:**

AKP-Plus Dienstleistungs- GmbH  
Hemsack 15b  
D-59174 Kamen

FASEDO GmbH  
Charles-de-Gaulle-Str. 4  
81737 München

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

44922.00.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.04.1999/07.01.2003/April 2008

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2015

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt