

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribocarbo®-L  
10 mg/ml – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 10 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 5 ml enthält 50 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 15 ml enthält 150 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 45 ml enthält 450 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 60 ml enthält 600 mg Carboplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ribocarbo®-L ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Medikamenten bei der Behandlung folgender maligner Geschwülste angezeigt:

- epitheliale Ovarialkarzinome
- kleinzellige Bronchialkarzinome
- Karzinome des Kopf-Hals-Bereichs
- Zervixkarzinome, bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ribocarbo®-L ist ausschließlich intravenös anzuwenden.

#### Dosierung

Unvorbehandelte Erwachsene mit normaler Nierenfunktion erhalten 400 mg Carboplatin/m<sup>2</sup> Körperoberfläche als i. v. Kurzzeitinjektion (15–60 Minuten). Alternativ kann die Dosierung nach unten angegebener Formel berechnet werden.

Die Behandlung sollte erst vier Wochen nach der vorherigen Carboplatin-Behandlung wiederholt werden und/oder wenn die Neutrophilenzahl mindestens 2.000 Zellen/mm<sup>3</sup> und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup> betragen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren wie einer Vorbehandlung mit myelosuppressiv wirksamen Arzneimitteln und deutlich herabgesetztem Allgemeinzustand (Grad 2–4 nach ECOG-Zubrod oder Karnofsky-Status unter 80) wird eine Reduktion 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.

#### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance weniger als 60 ml/min) muss die Carboplatin-Dosis reduziert und der glomerulären Filtrationsrate angepasst werden. Eine engmaschige Kon-

trolle der Nieren- und Leberfunktion, des Blutbildes, der Thrombozyten und der Elektrolyte ist grundsätzlich erforderlich (siehe 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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

Thrombozytenausgangswerte	Dosierung Carboplatin
> 200.000/μl	450 mg Gesamtdosis
100.00 bis 200.000/μl	300 mg Gesamtdosis

Bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min darf Carboplatin nicht mehr angewendet werden.

#### Dosierung nach AUC (Area Under the Curve)

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

Formel nach Calvert:

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

Hinweis:

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

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

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

- Mitomycin-C
- Nitrosurea
- Kombinationstherapie mit Doxorubicin/ Cyclophosphamid/Cisplatin
- Chemotherapie mit 5 oder mehr verschiedenen Wirkstoffen, oder
- Strahlentherapie ≥ 4.500 rad fokussiert auf ein Feld von 20 × 20 cm oder auf mehr als ein Feld

#### Kombinationstherapie

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

#### Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren ist während des ersten und bei den nachfolgenden Therapiekursen die Anpassung der Carboplatin-Dosierung an den Allgemeinzustand erforderlich.

#### Dosierung bei Kindern

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

#### Art der Anwendung

Ribocarbo®-L darf nur intravenös verabreicht werden.

Ribocarbo®-L wird als i. v. Kurzzeit-Infusion über 15–60 Minuten verabreicht.

Die Infusionslösung kann mit 5 %iger Glukoselösung bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mg/ml weiterverdünnt werden.

#### Dauer der Anwendung

Eine generelle Begrenzung ist für die Therapie mit Carboplatin nicht vorgesehen.

Bei Nichtansprechen des Tumors, progressiver Erkrankung und/oder beim Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen sollte Ribocarbo®-L abgesetzt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Ribocarbo®-L ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen Carboplatin oder andere Platinverbindungen
- bestehender Schwangerschaft und während der Stillzeit
- schweren Nierenschäden (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min)
- bestehender schwerer Knochenmarkdepression und/oder bei blutenden Tumoren
- gleichzeitiger Anwendung mit einem Gelbfiebertvakzin (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ribocarbo®-L sollte nur von Ärzten angewendet werden, die in der Anwendung chemotherapeutischer Krebsmittel erfahren sind. Blutbild sowie Nieren- und Leberfunktionswerte müssen regelmäßig bestimmt werden, und das Arzneimittel sollte bei pathologischer Knochenmarksuppression oder bei pathologischen Nieren- oder Leberfunktionswerten abgesetzt werden.

#### Hämatologische Toxizität

Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind dosisabhängig und dosislimitierend. Periphere Blutbildkontrollen sollten während der Behandlung mit Carboplatin häufig und bei Toxizität bis zu deren Rückbildung erfolgen. Bei monotherapeutischer Anwendung von Carboplatin wird der Nadir im Median an Tag 21 und bei Anwendung von Carboplatin zur Injektion in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika an Tag 15 erreicht. Generell sollten monotherapeutische intermittierende Behandlungen mit Carboplatin erst dann wiederholt werden, wenn die Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen auf den jeweiligen Normalwert zurückgekehrt sind. Die Therapie sollte erst 4 Wochen nach der vorangegangenen Behandlung mit Carboplatin und/oder erst dann wiederholt werden,

wenn die Neutrophilenzahl mindestens 2.000 Zellen/mm<sup>3</sup> und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm<sup>3</sup> beträgt.

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

Der Schweregrad der Myelosuppression ist bei vorbehandelten Patienten (insbesondere bei Vorbehandlung mit Cisplatin) und/oder bei eingeschränkter Nierenfunktion höher. Die initialen Dosierungen von Carboplatin sollten bei diesen Patientengruppen entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2), und die Wirkungen sollten durch häufige Blutbildkontrollen zwischen den Zyklen engmaschig überwacht werden. Eine Kombinationsbehandlung mit Carboplatin und anderen myelosuppressiv wirkenden Behandlungsformen muss hinsichtlich Dosierung und zeitlicher Abfolge sehr sorgfältig geplant werden, um additive Effekte zu minimieren.

### Allergische Reaktionen

Wie bei anderen platinhaltigen Wirkstoffen kann es, am häufigsten während der Infusion, zu allergischen Reaktionen kommen, die unter Umständen einen Abbruch der Infusion und eine entsprechende symptomatische Behandlung erforderlich machen können. In manchen Fällen tödlich verlaufende Kreuzreaktionen wurden bei allen platinhaltigen Verbindungen berichtet (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.8).

### Nephrotoxizität

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

### Neurotoxizität

Obwohl eine periphere Neurotoxizität generell häufig auftritt und leicht ausgeprägt ist und auf Parästhesien und verminderte tiefe Sehnenreflexe beschränkt ist, tritt sie bei Patienten über 65 Jahren und/oder bei Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt sind, häufiger auf. Kontrollen und neurologische Untersuchungen sind in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

Über Sehstörungen, darunter Sehverlust, wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach Anwendung von Carboplatin in Dosen, die über den empfohlenen lagen, berichtet. Innerhalb von Wochen nach Absetzen dieser hohen Dosen wird die Sehkraft offenbar vollständig oder in erheblichem Umfang wiederhergestellt.

### Anwendung bei geriatrischen Patienten

In Studien zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid kam es bei älteren Patienten, die mit Carboplatin behandelt wurden, mit höherer Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von schwerer Thrombozytopenie als bei jüngeren Patienten. Da die Nierenfunktion bei älteren Patienten häufig vermindert ist, sollte die Nierenfunktion bei der Festlegung der Dosierung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Sonstige

Unter der Behandlung mit Carboplatin wurde über Höreindebußen berichtet. Ototoxizität kann bei Kindern ausgeprägter sein. Über Fälle von Hörverlust mit verzögertem Auftreten wurde bei Kindern und Jugendlichen berichtet. Audiometrische Langzeitkontrollen werden in dieser Population empfohlen.

Die Applikation von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunabwehr durch Chemotherapeutika geschwächt ist, darunter Carboplatin, kann zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen. Die Impfung mit einer Lebendvakzine sollte bei Patienten, die Carboplatin erhalten, vermieden werden. Abgetötete oder inaktivierte Impfstoffe können appliziert werden; allerdings kann das Ansprechen auf solche Vakzine vermindert sein.

### Empfängnisverhütung und genetische Beratung

Wegen der erbgutschädigenden, embryotoxischen und teratogenen Wirkung von Carboplatin (siehe 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“) werden weiblichen Patienten im geschlechtsreifen Alter während der Chemotherapie, männlichen Patienten im geschlechtsreifen Alter während und bis zu 6 Monate nach Beendigung der Chemotherapie kontrazeptive Maßnahmen bzw. Abstinenz empfohlen.

Männern wird empfohlen, sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität nach Therapie mit Carboplatin über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wegen des bei Tumorerkrankungen erhöhten Thromboserisikos werden Antikoagulantien häufig eingesetzt. Die bei Erkrankungen hohe intraindividuelle Variabilität des Gerinnungsstatus und das mögliche Auftreten von Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulantien und Chemotherapeutika erfordern häufigere INR-Kontrollen, sofern entschieden wird, den Patienten mit oralen Antikoagulantien zu behandeln.

### Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Gelbfiebertvakzine: Risiko einer tödlich verlaufenden generalisierten Impfkrankheit (siehe Abschnitt 4.3).

### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Attenuierte Lebendimpfstoffe (außer Gelbfieber): Risiko einer systemischen, möglicherweise tödlich verlaufenden Erkrankung. Dieses Risiko ist erhöht bei Personen, die aufgrund ihrer Grunderkrankung bereits immunsupprimiert sind. Sofern vorhanden ist ein inaktiver Impfstoff (Poliomyelitis) anzuwenden.

Phenytoin, Fosphenytoin: Risiko einer Exazerbation von Krampfanfällen infolge einer verminderten gastrointestinalen Resorption von Phenytoin durch den zytotoxischen Wirkstoff oder Risiko einer Toxizitätsverstärkung oder eines Wirksamkeitsverlusts des zytotoxischen Wirkstoffs durch erhöhte hepatische Metabolisierung durch Phenytoin.

### Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten

Ciclosporin (und durch Extrapolation auch Tacrolimus und Sirolimus): Übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphproliferation.

Nephrotoxische oder ototoxische Substanzen, z. B.:

Aminoglykoside:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin und Aminoglykosid-Antibiotika ist wegen der kumulativen Nephro- und Ototoxizität insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten Vorsicht geboten.

Schleifendiuretika:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin und Schleifendiuretika ist wegen der kumulativen Nephro- und Ototoxizität Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Gabe von Carboplatin und Chelatbildnern sollte vermieden werden, da dies theoretisch zu einer Abschwächung der antineoplastischen Wirkung von Carboplatin führen kann. In tierexperimentellen Studien und in der klinischen Anwendung wurde die antineoplastische Wirkung von Carboplatin durch Diethyldithiocarbamat allerdings nicht beeinflusst.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Erfahrungen über die Anwendung von Ribocarbo®-L bei Schwangeren liegen nicht vor. Wie andere zytotoxische Arzneimittel kann Ribocarbo®-L, wenn es an Schwangere verabreicht wird, zu Schäden des Fötus führen. Ribocarbo®-L ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie während der Behandlung mit Ribocarbo®-L eine Schwangerschaft vermeiden und, falls dennoch eine Schwangerschaft eintritt, sofort den behandelnden Arzt informieren sollten.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ribocarbo®-L ist während der Stillzeit kontraindiziert. Während der Behandlung mit Ribocarbo®-L muss abgestillt werden.

### Fertilität

Männer und Frauen, die mit Ribocarbo®-L behandelt werden, sind auf das Risiko unerwünschter Wirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit hinzuweisen (siehe Abschnitt 5.3). 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.

Bei Patienten, die eine antineoplastische Therapie erhalten, kann es zur Gonadensuppression mit Amenorrhoe bzw. Azospermie kommen. Diese Effekte scheinen mit der Dosis und der Therapiedauer zusammenzuhängen und können irreversibel sein. Die Vorhersage des Ausmaßes der Einschränkung der Hoden- bzw. Ovarialfunktion wird durch die häufige Anwendung von Kombinationen mehrerer antineoplastischer

Substanzen erschwert, wodurch die Beurteilung der Wirkungen der Einzelsubstanzen schwierig wird.

Carboplatin ist genotoxisch. Männlichen Patienten, die mit Ribocarbo®-L 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.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Bei der Behandlung mit Ribocarbo®-L kann es zu Übelkeit und Erbrechen sowie in Einzelfällen zu akuten Überempfindlichkeitsreaktionen mit Blutdruckabfall kommen und damit indirekt zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und der Bedienung von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeitsangaben der berichteten Nebenwirkungen basieren auf dem kumulativen Datenbestand von 1.893 Patienten, die Carboplatin als Einzelsubstanz erhielten, sowie auf Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden üblicherweise folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 10 %
häufig	≥ 1 % – < 10 %
gelegentlich	≥ 0,1 % – < 1 %
selten	≥ 0,01 % – < 0,1 %
sehr selten	< 0,01 % oder unbekannt

Siehe Tabelle auf Seite 4

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Myelosuppression ist die dosislimitierende Toxizität von Carboplatin. Bei Patienten mit normalen Ausgangswerten kommt es bei 25 % der Patienten zu Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen unter 50.000/mm<sup>3</sup> bei 18 % der Patienten zu Neutropenie mit Granulozytenzahlen unter 1.000/mm<sup>3</sup> und bei 14 % der Patienten zu Leukopenie mit Leukozytenzahlen unter 2.000/mm<sup>3</sup>. Der Nadir wird in der Regel an Tag 21 erreicht. Myelosuppression kann bei Kombination von Carboplatin zur Injektion mit weiteren myelosuppressiv wirkenden Substanzen oder Behandlungsformen verstärkt auftreten.

Die Knochenmarktoxizität verläuft bei vorbehandelten Patienten schwerer, insbesondere bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patienten mit schlechtem Performance-Status kam es ebenfalls verstärkt zu Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Effekte sind zwar

in der Regel reversibel, führten jedoch bei 4 % bzw. 5 % der mit Carboplatin zur Injektion behandelten Patienten zu infektiösen bzw. hämorrhagischen Komplikationen. Diese Komplikationen führten bei weniger als 1 % der Patienten zum Tode.

Anämie mit Hämoglobinwerten unter 8 g/dl wurde bei 15 % der Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet. Die Anämie-Inzidenz steigt mit zunehmender Exposition gegenüber Carboplatin zur Injektion an.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Erbrechen tritt bei 65 % der Patienten auf, von denen ein Drittel unter schwerem Erbrechen leidet. Übelkeit tritt bei weiteren 15 % auf. Vorbehandelte Patienten (insbesondere mit Cisplatin vorbehandelte Patienten) scheinen für Erbrechen anfälliger zu sein. Diese Wirkungen klingen für gewöhnlich innerhalb von 24 Stunden nach Behandlung wieder ab und können im Allgemeinen mit Antiemetika wirksam behandelt oder verhindert werden. Erbrechen tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit auf, wenn Carboplatin in Kombination mit anderen emetogenen Substanzen angewendet wird.

Die übrigen gastrointestinalen Beschwerden entsprachen Schmerzen bei 8 % der Patienten, Durchfall und Obstipation bei 6 % der Patienten.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Periphere Neuropathien (vorwiegend Parästhesien und verminderte tiefe Sehnenreflexe) traten bei 4 % der mit Carboplatin behandelten Patienten auf. Bei Patienten über 65 Jahre und mit Cisplatin vorbehandelten Patienten sowie bei Patienten, die längerfristig mit Carboplatin behandelt werden, scheint ein erhöhtes Risiko zu bestehen. Bei Beginn der Behandlung mit Carboplatin bereits bestehende Parästhesien, insbesondere als Folge einer vorangegangenen Cisplatin-Behandlung, können während der Carboplatin-Behandlung fortbestehen oder sich verschlechtern.

Klinisch relevante sensorische Störungen (d. h. Sehstörungen und Geschmacksveränderungen) traten bei 1 % der Patienten auf.

Zentralnervöse Symptome wurden gelegentlich berichtet, sie scheinen jedoch häufig auf eine gleichzeitige antiemetische Therapie zurückgeführt zu werden.

Die Gesamthäufigkeit neurologischer Nebenwirkungen scheint bei Patienten, die Carboplatin in Kombination erhalten, erhöht zu sein. Dies kann auch mit einer längeren kumulativen Exposition zusammenhängen.

#### Augenerkrankungen

Vorübergehende Sehstörungen, manchmal einschließlich vorübergehenden Sehverlusts, wurden im Zusammenhang mit einer Platin-Behandlung berichtet. Dies steht meist mit einer Hochdosisbehandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in Zusammenhang.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Höreinbußen außerhalb des Sprachbereichs mit Einschränkungen im Hochfrequenzbereich (4.000–8.000 Hz) wurden mittels serieller audiometrischer Untersuchungen mit einer Häufigkeit von 15 % gefunden. Über

sehr seltene Fälle von Hypoakusis wurde berichtet. Nur 1 % der Patienten zeigen klinische Symptome, meist in Form von Tinnitus.

Bei Patienten, deren Hörorgan durch Cisplatin vorgeschädigt ist, verschlechtert sich die Hörfunktion in manchen Fällen unter der Behandlung mit Carboplatin weiter.

Bei Kindern bzw. Jugendlichen, die in Kombination mit anderen ototoxischen Substanzen höhere Carboplatin-Dosen als empfohlen erhielten, wurde über klinisch relevante Einbußen der Hörschärfe berichtet.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei Patienten, die Carboplatin erhalten, ist die Nephrotoxizität in der Regel weder dosislimitierend noch sind präventive Maßnahmen wie Bewässerungsprogramme und forcierte Diurese erforderlich. Jedoch können die Harnstoffspiegel im Blut und die Kreatininspiegel im Serum ansteigen.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min, kann ebenfalls auftreten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Beginn der Carboplatin-Behandlung kann die Nephrotoxizität häufiger und ausgeprägter sein. Ungeklärt ist, ob eine solche Wirkung durch entsprechende Bewässerungsprogramme behoben werden kann, jedoch muss bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–59 ml/min) die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden. Bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min ist Carboplatin kontraindiziert.

Bei Gabe in üblichen Dosen wurde nur gelegentlich über die Entwicklung von Abweichungen der Nierenfunktion berichtet, obwohl Carboplatin ohne Bewässerungsprogramme und/oder forcierte Diurese angewendet wurde. Erhöhte Werte des Serumkreatinins treten bei 6 % der Patienten, erhöhte Blutwerte des Harnstoff-Stickstoff-Spiegels bei 14 % und der Harnsäurekonzentration bei 5 % der Patienten auf. Diese Anstiege sind in der Regel geringfügig und bei etwa der Hälfte der Patienten reversibel. Die Kreatinin-Clearance hat sich bei Patienten, die Carboplatin erhalten, als der Nierenfunktionsparameter mit der höchsten Sensitivität erwiesen. Bei 27 % der Patienten mit einem Ausgangswert von 60 ml/min oder mehr kommt es unter der Behandlung mit Carboplatin zur Injektion zu einer Abnahme der Kreatinin-Clearance.

#### Untersuchungen

Abnahmen der Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium treten bei 29 %, 20 %, 22 % bzw. 29 % der Patienten auf. Insbesondere wurde über Fälle einer früh auftretenden Hyponatriämie berichtet. Die Elektrolytverluste sind geringfügig und verlaufen meist ohne klinische Symptome.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Veränderungen der Leberfunktion wurden bei Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet, darunter ein Anstieg des Gesamtbilirubins bei 5 %, der SGOT bei 15 % und der alkalischen Phosphatase bei 24 % der Patienten. Diese Veränderungen waren in der Regel geringfügig und bei etwa der Hälfte der Patienten reversibel.

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Terminus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr selten	Akute Promyelozytenleukämie
	Nicht bekannt	Behandlungsbedingtes Zweitmalignom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Blutung*
	Nicht bekannt	Knochenmarkversagen, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit (z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Fieber ohne ersichtliche Ursache oder Pruritus), anaphylaktoide Reaktion (Angioödem, Gesichtsoödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie, Parästhesie, verminderte tiefe Sehnenreflexe, sensorische Störung, Dysgeusie
	Gelegentlich	Zentralnervöse Symptome
	Nicht bekannt	Apoplexie*
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörung
	Selten	Fälle von Sehverlust
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität
Herzkrankungen	Häufig	HerzKreislaufkrankung*
	Nicht bekannt	Herzversagen*
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Erkrankung der Atemwege, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Durchfall, Obstipation, Schleimhauterkrankung
	Nicht bekannt	Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Schwere Leberfunktionsstörung (einschließlich akuter Lebernekrose)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Alopezie, Hauterkrankung
	Nicht bekannt	Urtikaria, Hautausschlag, Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Skelettmuskulaturerkrankungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Nephrotoxizität
	Häufig	Erkrankungen des Urogenitaltrakts
	Gelegentlich	Pathologische Nierenfunktion (eingeschränkte Nierenfunktion)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
	Gelegentlich	Fieber und Schüttelfrost ohne Anhalt für eine Infektion
	Nicht bekannt	Nekrose an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Extravasation an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	Renale Kreatinin-Clearance vermindert, Harnstoff im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leberfunktionswerte pathologisch, Natrium im Blut erniedrigt, Kalium im Blut erniedrigt, Calcium im Blut erniedrigt, Magnesium im Blut erniedrigt
	Häufig	Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht

\* Tödlich in < 1 %, tödlich verlaufene kardiovaskuläre Ereignisse in < 1 % umfassten Herzinsuffizienz, Embolie und Apoplexie zusammen.



In einer kleineren Fallreihe von Patienten, die sehr hohe Dosierungen von Carboplatin und eine autologe Knochenmarkstransplantation erhielten, kam es zu starken Anstiegen von Leberfunktionswerten.

Fälle einer akuten, fulminanten Leberzellnekrose traten nach hochdosierter Carboplatin-gabe auf.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen auf Carboplatin wurden bei weniger als 2 % der Patienten berichtet, z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Erythem, Fieber ohne erkennbare Ursache oder Pruritus. Anaphylaktoide Reaktionen, in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf, können innerhalb von Minuten nach Injektion des Arzneimittels auftreten: Angio-ödem, Gesichtssödem, Dyspnoe, Tachykardie, Blutdruckabfall, Urtikaria, anaphylaktischer Schock, Bronchospasmus.

#### Sonstige Nebenwirkungen

Über akute Zweitmalignome nach Carboplatin-haltigen zytostatischen Kombinationstherapien wurde berichtet.

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

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

In Einzelfällen kam es zum hämolytisch-urä-mischen Syndrom.

Über Einzelfälle von kardiavaskulären Ereignissen (Herzinsuffizienz, Embolie) sowie über Einzelfälle von zerebravaskulären Ereignissen (Apoplexie) wurde berichtet.

Fälle von Hypertonie wurden berichtet.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Reaktionen an der Injektionsstelle (Brennen, Schmerzen, Rötung, Schwellung, Urtikaria, Nekrose in Verbindung mit Extravasation) wurden 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome der Intoxikation

Ribocarbo®-L wurde in einer Dosierung bis 1.600 mg/m<sup>2</sup> i. v. pro Kurs verabreicht. Bei dieser Dosierung wurden lebensbedrohliche hämatologische Nebenwirkungen mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet.

Die Tiefstwerte der Granulozyten, Thrombozyten und des Hämoglobins wurden zwischen den Tagen 9 und 25, im Median zwischen den Tagen 12 und 17 beobachtet. Nach 8–14 (Median 11) Tagen hatten die

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

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

#### Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Die Knochenmarkstransplantation und Transfusionen (Thrombozyten, Blut) können wirksame Maßnahmen zur Beherrschung hämatologischer Nebenwirkungen darstellen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Platinverbindung  
ATC-Code: L01XA02

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

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nach der i. v. Gabe sind die Spitze des Plasmaspiegels, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve an unveränderter Substanz, filtrierbarem Platin und Gesamt-platin linear abhängig von der verabreichten Carboplatin-Dosis.

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

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

Bei multipler, über 5 Tage wiederholter Gabe von Carboplatin als i. v. Kurzzeitinfusion wird keine Kumulation von Platin im Plasma gefunden. Die pharmakokinetischen Parameter am 1. Tag der Verabreichung sind weitgehend identisch mit denen an den Tagen 2–5.

Die Plasmaproteinbindung von Carboplatin beträgt nach 4 h 20–25 % und nach 24 h > 90 %. Carboplatin wird vorwiegend renal eliminiert. Die Urin-Recovery beträgt nach 24 h 60–80 % der verabreichten Platin-dosis.

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte deshalb die Carboplatin-Dosis in Abhängigkeit von der Clearance-Einschränkung reduziert werden, da seine

myelosuppressive Wirkung von der Fläche an filtrierbarem Platin unter der Konzentrations-Zeit-Kurve abhängig ist.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Untersuchungen zur präklinischen Toxizität von Carboplatin wurden am Kleintier (Maus, Ratte) und an Hunden durchgeführt. Hierbei wurde Carboplatin als Einzeldosis und in multipler Dosierung auch in multiplen Therapiekursen verabreicht. Die letalen Dosen für die Maus bei i. v. Einmalgabe und bei multipler i. v. Verabreichung täglich über 5 Tage sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

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

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

Bei der LD<sub>50</sub> induzierte Carboplatin bei Maus und Ratte einen Abfall der Leukozyten, Granulozyten und Anämie. Im Knochenmark der Ratte wurde eine Veränderung des Anteils der Myelozyten/Erythrozyten mit einer Erhöhung der Myelozyten gefunden. Ein Anstieg des Blut-Harnstoff-Stickstoffs um 248 % und 48 % wurde bei Maus und Ratte nach Gabe der LD<sub>50</sub> beobachtet. In einer Dosis von 75 % der LD<sub>50</sub> trat dagegen bei der Maus keine Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs auf.

Histopathologische Veränderungen wurden nach Gabe der LD<sub>50</sub> an der Rattenniere nicht gefunden. Bei der Ratte und beim anästhesierten Hund induzierte Carboplatin in Dosierungen von 300 mg/m<sup>2</sup> bzw. 400 mg/m<sup>2</sup> als i. v. Einzeldosis keine Veränderungen an ZNS und Kardiovaskulär-System.

Für das Großtier (Hund) wurden bei täglicher i. v. Verabreichung über 5 Tage folgende nicht-toxische und toxische Dosen für Carboplatin ermittelt:

	mg/kg	(mg/m <sup>2</sup> )
höchste nicht-toxische Dosis (HNTD)	1,5	(30)
niedrige toxische Dosis (TDL)	3	(60)
hohe toxische Dosis (TDH)	6	(120)
letale Dosis (LD)	12	(240)

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

Reversible Leukozytopenie, Retikulozytopenie und Thrombozytopenie traten zwi-

schen den Tagen 16–23 nach der Gabe von Carboplatin in der TDH auf. Diese hämatologischen Parameter hatten am Tag 30 nach der Verabreichung ihre Ausgangswerte wieder erreicht. Eine geringfügige Abnahme des Hämoglobins, der Erythrozyten und des Hämatokrits wurde ebenfalls gefunden. Nach Verabreichung der LD war die myelosuppressive Wirkung von Carboplatin vergleichbar bis ausgeprägter. Ein reversibler Anstieg der AP und SGPT wurde durch Carboplatin in der TDH induziert.

Nach Gabe der LD wurde neben einem Anstieg dieser Enzyme eine Erhöhung des Serumkreatinins und Blut-Harnstoff-Stickstoffs sowie ein Abfall der Plasmaelektrolyte ( $K^+$ ,  $Mg^{++}$ ) gefunden.

Bei der LD verursachte Carboplatin histopathologische Veränderungen an der Niere (Nephrose) und am Knochenmark (Hypozellularität).

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

Die niedrigste emetische Dosis für Carboplatin betrug 120 mg/m<sup>2</sup> pro Tag. Beim Meerschweinchen wurde im Versuch über 21 Tage mit 28 mg bzw. 56 mg Carboplatin/m<sup>2</sup> s.c. keine Abnahme des Preyer'schen Reflexes und kein histologisches Korrelat als Zeichen einer Ototoxizität gefunden. In den klinischen Prüfungen zeigten sich jedoch Anzeichen einer Ototoxizität (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“).

#### Mutagenität/Kanzerogenität

Mutagene Wirkungen und Chromosomen-Aberrationen wurden in der Zellkultur nachgewiesen. Aufgrund dieser Daten muss angenommen werden, dass Carboplatin erbgutverändernd und kanzerogen wirkt. Eine Langzeitstudie zur Prüfung der Kanzerogenität liegt nicht vor.

#### Reproduktionstoxizität

Carboplatin wurde jeweils 25 Ratten in Dosierungen von 12, 24, 36 und 48 mg/m<sup>2</sup> i.v. an den Tagen 6–15 während der Schwangerschaft verabreicht. Einer Kontrollgruppe gleicher Größe wurden 2 ml/kg physiologische Kochsalzlösung gegeben. Während der Untersuchungsperiode von 21 Tagen verstarben in der Behandlungs- und Kontrollgruppe keine Tiere. 14 bzw. 87 % Aborte wurden in den Tiergruppen beobachtet, die 36 mg/m<sup>2</sup> bzw. 48 mg/m<sup>2</sup> Carboplatin täglich über 9 Tage erhalten hatten.

Die Nahrungsaufnahme und Zunahme des Körpergewichts war bei den Muttertieren, die Carboplatin in Dosierungen von 36 und 48 mg/m<sup>2</sup> erhalten hatten, geringer als bei den Tieren, welche mit niedrigeren Dosierungen behandelt worden waren, und bei

der Kontrollgruppe. In den Behandlungsgruppen wurden bei den Feten Abnormalitäten an äußeren und inneren Organen beobachtet. Es wurden Vergrößerungen der Gehirnkammer, Hernien und Tumore im Abdominalraum und Herzdyslokationen gefunden. Diese Veränderungen wurden bei den Feten der mit 24 mg/m<sup>2</sup> behandelten Tiere gelegentlich und in der nächsthöheren Dosierungsstufe häufiger beobachtet. In der Tiergruppe, die mit der höchsten Carboplatin-Dosis behandelt worden war, konnten nur 3 Feten untersucht werden. Hierbei wurden keine Abnormalitäten gefunden.

Am Skelett wurden Missbildungen, Entwicklungsstörungen, unvollständige oder fehlende Knochenbildung beobachtet. Diese Abnormalitäten wurden primär am Brustbein, seltener an Schädel, Wirbelsäule und Rippen beobachtet. Die Skelettanomalitäten wurden in den Gruppen, die Carboplatin in Dosierungen von 24, 36 und 48 mg/m<sup>2</sup> erhalten hatten, häufiger beobachtet und waren ernsthafter als bei den anderen Tiergruppen.

Carboplatin wirkte bei schwangeren Ratten embryotoxisch und teratogen, wenn es während der Organogenese in täglichen Dosierungen von > 24 mg/m<sup>2</sup> i.v. täglich gegeben wurde.

Untersuchungen über die Kinetik von Carboplatin bei schwangeren Tieren und Menschen wurden nicht durchgeführt. Darüber hinaus liegen keine Erfahrungen über die embryotoxische und teratogene Wirkung der Substanz beim Menschen vor.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Carboplatin sollte nicht mit aluminiumhaltigen Teilen in Kontakt kommen, da Aluminium mit Carboplatin reagiert und Ausfällungen und/oder Wirkverlust verursachen kann.

Es wurde eine Inkompatibilität/Instabilität mit NaCl-Lösung festgestellt. Aus diesem Grund soll Ribocarbo®-L nicht mit chloridhaltigen Lösungen verdünnt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren!  
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Braunglas, Klasse 1, und Gummistopfen.  
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.  
1, 5 und 10 Durchstechflaschen mit 5 ml, 15 ml, 45 ml und 60 ml.

Durchstechflasche	Carboplatin
5 ml	50 mg
15 ml	150 mg
45 ml	450 mg
60 ml	600 mg

Die nachfolgende Aufstellung zeigt das Volumen und die Wirkstoffmenge der sich auf dem Markt befindlichen Durchstechflaschen:

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Verdünnungen von Ribocarbo®-L in 5%iger Glukoselösung (Endkonzentration: 0,4 bzw. 2,0 mg/ml) sind bei Raumtemperatur unter Lichtschutz 8 Stunden, im Kühlschrank bis zu 24 Stunden stabil.

Ribocarbo®-L enthält keine Konservierungsstoffe.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls ein sofortiger Verbrauch nicht vorgesehen ist, liegt die sachgemäße Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Zubereitung bzw. des angebrochenen Arzneimittels in der Verantwortung des Benutzers und sollte eine Frist von 24 h bei 2–8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und nachweisbar aseptischen Bedingungen stattgefunden.

#### Entsorgungshinweis

Nicht verwendetes Ribocarbo®-L und alle Gegenstände, die zur Herstellung und Verabreichung von Ribocarbo®-L verwendet werden bzw. mit Ribocarbo®-L in Kontakt kommen, müssen gemäß den nationalen/örtlichen Richtlinien für die Entsorgung von zytotoxischen Substanzen vernichtet werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT (Portugal)

Mitvertrieb:  
Hikma Pharma GmbH  
Lochamer Schlag 17  
82166 Gräfelfing

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

3002152.00.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14. August 2002

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2015

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig