

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carboplatin 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare, farblose bis leicht blassgelbe, partikelfreie Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Carboplatin ist für die Behandlung folgender Karzinome angezeigt:

1. fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom als:

(a) First-line-Therapie

(b) Second-line-Therapie, wenn andere Behandlungen versagt haben.

2. kleinzelliges Bronchialkarzinom.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung:

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 Kurzzeitinfusion (15 bis 60 min) verabreicht wird. Alternativ kann die folgende Calvert-Formel zur Dosisbestimmung genutzt werden:

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

Siehe Tabelle 1.

Die Behandlung sollte vier Wochen nach dem vorherigen Carboplatin-Behandlungszyklus 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 Patienten empfohlen, die Risikofaktoren wie eine vorherige myelosuppressive Behandlung und/oder einen niedrigen Performance-Status (ECOG-Zubrod 2–4 oder Karnofsky unter 80) aufweisen.

Während der initialen Behandlungszyklen mit Carboplatin wird für künftige Dosisanpassungen und die zeitliche Terminierung der Carboplatin-Behandlungen eine Bestimmung des hämatologischen Nadirs durch wöchentliche Blutbilder empfohlen.

Kanülen oder intravenöse Infusionssets mit aluminiumhaltigen Teilen, die mit Carboplatin zur Injektion in Kontakt kommen können, dürfen nicht für die Zubereitung oder Verabreichung verwendet werden. Aluminium reagiert mit Carboplatin zur Injektion und führt zu Ausfällungen und/oder zu einem Wirkungsverlust.

Die Sicherheitsmaßnahmen beim Umgang mit gefährlichen Substanzen sind während der Herstellung und Verabreichung zu beachten. Die Herstellung darf nur von Personal, das in der sicheren Handhabung geschult ist, durchgeführt werden. Dabei sind Schutzhandschuhe, Gesichtsschutz und Schutzkleidung zu tragen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Carboplatin-Dosis reduziert werden (siehe Formel nach Calvert) und der hämatologische Nadir und die Nierenfunktion müssen überwacht werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min ist das Risiko einer schweren Myelosuppression erhöht. Mit den folgenden Dosisempfehlungen ließ sich die Häufigkeit von schwerer Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie bei etwa 25 % halten:

Kreatinin-Clearance zu Behandlungsbeginn	Initialdosis (Tag 1)
41 - 59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16 - 40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Es existieren nicht genügend Daten über die Anwendung von Carboplatin zur Injektion bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min oder weniger, um eine Behandlungsempfehlung geben zu können.

Alle oben genannten Dosierungsempfehlungen gelten für den initialen Behandlungszyklus. Die nachfolgenden Dosen sollten der Toleranz des Patienten und dem akzeptablen Grad der Myelosuppression entsprechend angepasst werden.

Kombinationstherapie:

Zur optimalen Anwendung von Carboplatin in Kombination mit anderen myelosuppressiven Wirkstoffen ist eine Dosisanpassung entsprechend dem verwendeten Regime und Behandlungsschema erforderlich.

Ältere Patienten:

Bei Patienten über 65 Jahren muss die Carboplatin-Dosierung während des ersten und weiterer Behandlungszyklen dem allgemeinen Gesundheitszustand angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

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

Verdünnung und Zubereitung

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

Art der Anwendung

Carboplatin Accord sollte ausschließlich intravenös verabreicht werden. Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Carboplatin darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten mit schwerer Myelosuppression
- Patienten mit vorbestehenden schweren Nierenschäden (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), es sei denn, der mögliche Behandlungsnutzen übersteigt nach Meinung des Arztes und des Patienten die Risiken
- Patienten mit blutenden Tumoren
- gleichzeitiger Anwendung eines Gelbfieberimpfstoffs (siehe Abschnitt 4.5)
- Patienten mit schweren allergischen Reaktionen gegen andere platinhaltige Verbindungen in der Vorgeschichte.

Bei Anpassung der Dosis kann das Präparat gegebenenfalls auch bei leicht beeinträchtigter Nierenfunktion eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 1

Dosis (mg) = angestrebter AUC-Wert (mg/ml x min) x [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

Hinweis: Mit der Calvert-Formel wird die Carboplatin-Gesamtdosis in mg, nicht in mg/m² errechnet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin darf nur unter der Aufsicht von Ärzten verabreicht werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Chemotherapeutika besitzen. Es sollten jederzeit Diagnostik- und Behandlungseinrichtungen für das Therapiemanagement und die Behandlung möglicher Komplikationen verfügbar sein.

Es müssen regelmäßig periphere Blutbilder sowie Nieren- und Leberfunktionstests durchgeführt werden. Ein Blutbild sollte vor Beginn der Carboplatin-Therapie und in wöchentlichen Intervallen während der Therapie erstellt werden. Wenn eine abnorme Knochenmarksuppression bzw. eine abnorme Leber- oder Nierenfunktion festgestellt wird, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Zwischen den Behandlungszyklen mit Carboplatin sollten in der Regel 4 Wochen liegen um sicherzustellen, dass der hämatologische Nadir erreicht ist und dass sich die Blutparameter auf ein zufriedenstellendes Maß erholt haben.

Das Auftreten, der Schweregrad und die Dauer von einer Toxizitätserscheinung ist wahrscheinlich bei Patienten ausgeprägter, die eine umfangreiche Vorbehandlung mit dem Arzneimittel für ihre Erkrankung oder mit Cisplatin erhalten haben, die einen schlechten Performance-Status aufweisen und fortgeschrittenen Alters sind. Die Nierenfunktionsparameter sollten vor, während und nach der Behandlung mit Carboplatin beurteilt werden.

Hämatologische Toxizität

Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie sind dosisabhängig und dosislimitierend. Während der Behandlung mit Carboplatin sollte regelmäßig ein peripheres Blutbild erstellt werden. Dadurch wird die Toxizität überwacht und es wird ermöglicht, den Nadir sowie die Verbesserung der hämatologischen Werte zu bestimmen, was bei nachfolgenden Dosisanpassungen hilfreich ist. Der mediane Tag des Nadirs ist Tag 21 bei Patienten unter Monotherapie mit Carboplatin bzw. Tag 15 bei Patienten, die Carboplatin in Kombination mit anderen chemotherapeutischen Substanzen erhalten. Im Allgemeinen sollten einzelne intermittierende Carboplatin-Zyklen erst wiederholt werden, nachdem sich die Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl wieder normalisiert hat. Wenn die Neutrophilenzahl unter 2000 Zellen/mm³ oder die Thrombozytenzahl unter 100.000 Zellen/mm³ abfällt, sollte erwogen werden, die Carboplatin-Therapie so lange aufzuschieben, bis eine Erholung des Knochenmarks erkennbar ist. Diese Erholung dauert gewöhnlich 5 bis 6 Wochen. Es können Transfusionen erforderlich sein und für die nachfolgende Behandlung wird eine Dosisreduktion empfohlen.

Patienten mit schwerer und anhaltender Myelosuppression haben ein hohes Risiko für infektiöse Komplikationen, einschließlich mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.8.). Bei Auftreten eines derartigen Ereignisses muss die Behandlung mit Carboplatin abgesetzt werden.

Die myelosuppressive Wirkung von Carboplatin ist eng mit der renalen Clearance verbunden. Patienten mit abnormer Nierenfunktion oder Patienten, die eine Begleittherapie mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhalten, werden daher möglicherweise eine schwerere und länger anhaltende Myelosuppression, insbesondere Thrombozytopenie, erfahren. Bei diesen Patientengruppen ist es erforderlich, die erste Carboplatin-Dosis entsprechend zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2) und die Behandlungseffekte durch häufige Kontrollen des Blutbildes zwischen den Behandlungszyklen zu überwachen.

Die myelosuppressive Wirkung kann additiv zu der durch die begleitende Chemotherapie verursachten Myelosuppression sein. Eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und anderen myelosuppressiv wirkenden Therapieformen muss im Hinblick auf Dosierung und zeitliche Koordination sehr sorgfältig geplant werden, um additive Effekte zu minimieren.

Eine Anämie tritt häufig auf und ist kumulativ, erfordert jedoch nur selten eine Transfusion.

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

Akute Promyelozytenleukämie und myelodysplastisches Syndrom (MDS)/akute myeloische Leukämie (AML) wurden Jahre nach der Behandlung mit Carboplatin und anderen antineoplastischen Therapien berichtet.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Die Behandlung mit Carboplatin sollte bei den ersten Anzeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie abgebrochen werden, beispielsweise bei schnell abnehmenden Hämoglobinwerten mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Erhöhung von Serumbilirubin, Serumkreatinin, Harnstoff oder LDH. Ein Nierenversagen ist bei Absetzen der Therapie gegebenenfalls irreversibel und kann eine Dialyse erfordern.

Allergische Reaktionen

Wie auch bei anderen platinhaltigen Arzneimitteln kann es, zumeist während der Verabreichung, zu allergischen Reaktionen kommen, die eine Beendigung der Infusion erforderlich machen. Die Patienten müssen sorgfältig auf eine mögliche allergische

Reaktion beobachtet werden und bei Auftreten einer allergischen Reaktion muss eine angemessene symptomatische Behandlung (einschließlich Antihistaminika, Adrenalin und/oder Glucocorticoide) eingeleitet werden. Über Kreuzreaktionen, auch mit tödlichem Ausgang, wurde bei allen platinhaltigen Arzneimitteln berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Es wurden Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die sich zu einem Kounis-Syndrom ausweiteten (akuter allergischer koronarer Arteriospasmus, der zu einem Herzinfarkt führen kann, siehe Abschnitt 4.8).

Nierentoxizität

Inzidenz und Schweregrad der Nephrotoxizität können bei Patienten mit einer bereits vor der Carboplatin-Behandlung eingeschränkten Nierenfunktion zunehmen. Es ist nicht geklärt, ob ein angemessenes Hydrationsprogramm die Wirkungen auf die Nierenfunktion beheben kann, bei schweren Veränderungen der Nierenfunktion ist jedoch eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist wahrscheinlicher bei Patienten, bei denen in der Vergangenheit infolge einer Cisplatin-Therapie Nephrotoxizität aufgetreten ist.

Lebervenenverschlusskrankheit

Fälle von Lebervenenverschlusskrankheit (sinusoidales Obstruktionssyndrom) wurden berichtet, einige davon tödlich. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer auffälligen Leberfunktion oder portalen Hypertonie überwacht werden, die nicht offensichtlich die Folge von Lebermetastasen sind.

Tumorlysesyndrom (TLS)

In Anwendungsbeobachtungen wurde bei Patienten nach der Gabe von Carboplatin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika ein Tumorlysesyndrom (TLS) berichtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, z. B. Patienten mit hoher Proliferationsrate, hoher Tumormasse und starker Empfindlichkeit gegenüber zytotoxischen Wirkstoffen, müssen engmaschig überwacht werden, und es müssen entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Neurologische Toxizität

Obwohl eine periphere neurologische Toxizität generell häufig auftritt, leicht ausgeprägt und auf eine Parästhesie und Verminderung der tiefen Sehnenreflexe begrenzt ist, nimmt ihre Häufigkeit bei Patienten über 65 Jahren und/oder bei mit Cisplatin vorbehandelten Patienten zu. Der Patient sollte neurologisch überwacht und in regelmäßigen Abständen neurologisch untersucht werden.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde nach der Anwendung von Carboplatin in Dosen, die über

den empfohlenen Dosen lagen, über Sehstörungen einschließlich Verlust des Sehvermögens berichtet. Einige Wochen nach Absetzen dieser hohen Dosen scheint das Sehvermögen vollständig bzw. weitgehend wiederhergestellt zu sein.

Reversibles Posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Fälle eines Reversiblen Posterioren Leukenzephalopathie-Syndroms (RPLS) wurden bei Patienten, die Carboplatin als Teil einer Kombinations-Chemotherapie erhalten, berichtet. RPLS ist eine seltene, (nach Absetzen der Behandlung) reversible, sich schnell entwickelnde neurologische Störung, die mit Krampfanfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen Sehstörungen oder neurologischen Störungen einhergehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose des RPLS kann durch Darstellung des Gehirns mittels bildgebender Verfahren, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomographie), bestätigt werden.

Anwendung bei älteren Patienten

In Studien zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid trat bei älteren Patienten unter Carboplatin eher eine schwere Thrombozytopenie auf als bei jüngeren Patienten. Da die Nierenfunktion bei Älteren oftmals beeinträchtigt ist, sollte bei der Festlegung der Dosis die Nierenfunktion berücksichtigt werden.

Sonstiges

Während der Therapie mit Carboplatin wurde über Störungen des Gehörs berichtet. Eine Ototoxizität kann bei Kindern stärker ausgeprägt sein und tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten auf, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden. Bei pädiatrischen Patienten wurden Fälle von verzögert einsetzendem Hörverlust berichtet. Bei dieser Population wird daher zu einer audiometrischen Langzeit-Nachbeobachtung geraten.

Die Verabreichung von Lebend- oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen bei Patienten, deren Immunsystem durch eine Chemotherapie, einschließlich Carboplatin, geschwächt ist, kann zu schwerwiegenden oder auch tödlichen Infektionen führen. Eine Impfung mit einem Lebendimpfstoff sollte bei Patienten, die Carboplatin erhalten, unterbleiben. Impfstoffe mit abgetöteten oder deaktivierten Erregern können verabreicht werden; das Ansprechen auf solche Impfstoffe kann allerdings vermindert sein.

Aluminiumhaltige Utensilien dürfen bei der Zubereitung und der Verabreichung von Carboplatin nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Carboplatin kann mit Aluminium reagieren und schwarze Ausfällungen bilden. Kanülen, Spritzen, Katheter oder intravenöse Infusionssets mit aluminiumhaltigen Teilen, die mit Carboplatin in Kontakt kommen können, dürfen nicht für die Zubereitung oder Verabreichung des Arzneimittels verwendet werden.

Angesichts des bei Tumorerkrankungen erhöhten Thromboserisikos erfolgt häufig eine Behandlung mit Antikoagulanzen. Die hohe intraindividuelle Variabilität der Koagulabilität bei Erkrankungen sowie die Möglichkeit von Wechselwirkungen zwischen oralen Antikoagulanzen und Chemotherapien gegen Krebs kann häufigere INR-Kontrollen erforderlich machen, wenn der Patient mit oralen Antikoagulanzen behandelt wird.

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel ist kontraindiziert:

Gelbfieberimpfstoff: Gefahr einer tödlichen generalisierten Impfkrankheit (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel wird nicht empfohlen:

- Abgeschwächte Lebendvakzine (ausgenommen Gelbfieberimpfstoff): Gefahr einer systemischen, möglicherweise tödlichen Erkrankung. Dieses Risiko ist bei Patienten mit einer bereits vorliegenden Immunsuppression infolge der Grunderkrankung erhöht. Falls vorhanden, ist ein inaktivierter Impfstoff zu verwenden (Poliomyelitis).
- Phenytoin, Fosphenytoin: Gefahr einer Verstärkung von Krampfanfällen (als Folge der durch das zytotoxische Arzneimittel herabgesetzten Aufnahme von Phenytoin aus dem Darm) oder Gefahr einer verstärkten Toxizität bzw. eines Wirksamkeitsverlusts des zytotoxischen Arzneimittels (als Folge der durch Phenytoin verstärkten hepatischen Metabolisierung).

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen:

- Cyclosporin (und durch Extrapolation für Tacrolimus und Sirolimus): Übermäßige Immunsuppression mit Gefahr einer Lymphozytenproliferation.
- Die gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen oder ototoxischen Präparaten wie Aminoglykosiden, Vancomycin, Capreomycin und Diuretika kann infolge der durch Carboplatin induzierten Veränderungen der renalen Clearance, besonders bei Patienten mit Nierenversagen, die Toxizität erhöhen oder verschlimmern.
- Schleifendiuretika: Die gleichzeitige Anwendung von Carboplatin mit einem Schleifendiuretikum sollte aufgrund der kumulativen Nephrotoxizität und Ototoxizität mit Vorsicht erfolgen.

Eine Kombinationstherapie mit anderen myelosuppressiv wirkenden Wirkstoffen erfordert möglicherweise eine Änderung der Dosis und der zeitlichen Verabreichung, um additive myelosuppressive Effekte zu minimieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Carboplatin kann zu fetalen Schädigungen führen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Carboplatin hat sich bei Ratten, die das Arzneimittel während der Organogenese erhielten, als embryotoxisch und teratogen erwiesen. Es wurden keine kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt.

Die Sicherheit von Carboplatin während der Schwangerschaft wurde nicht ermittelt. Männer und Frauen, die mit Carboplatin behandelt werden, sind auf das Risiko unerwünschter Wirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit hinzuweisen (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie zur Vermeidung einer Schwangerschaft eine wirksame Kontrazeption anwenden müssen. Sie müssen ausführlich über die potentielle Gefahr für den Fetus informiert werden, wenn sie während der Behandlung mit Carboplatin schwanger werden. Carboplatin darf bei schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden könnten, nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die Muttermilch übergeht.

Wegen möglicher schädigender Wirkungen auf den Säugling darf während der Behandlung mit Carboplatin nicht gestillt werden.

Fertilität

Eine gonadale Suppression, die zu Amenorrhoe und Azoospermie führt, kann bei Patienten, die eine antineoplastische Behandlung erhalten, auftreten. Diese Effekte scheinen von der Dosis und der Länge der Behandlung abhängig zu sein und können irreversibel sein. Eine Vorhersage des Ausmaßes der Beeinträchtigung der testikulären oder ovariellen Funktion ist schwierig, da häufig Kombinationen aus mehreren antineoplastisch wirkenden Arzneimitteln angewendet werden, was die Beurteilung der Wirkungen der einzelnen Substanzen erschwert.

Sexuell aktive Männer, die mit Carboplatin behandelt werden, sollten während der Behandlung und bis zu sechs Monate danach kein Kind zeugen. Angesichts der Möglichkeit einer irreversiblen Sterilität durch die Behandlung mit Carboplatin sollte männlichen Patienten zudem geraten werden, sich vor Behandlungsbeginn hinsichtlich einer Spermakonservierung beraten zu lassen.

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

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Carboplatin kann jedoch Übelkeit und Erbrechen sowie Sehstörungen und Ototoxizität verursachen. Die Patienten sind daher auf die möglichen Auswirkungen dieser Effekte auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hinzuweisen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der gemeldeten Nebenwirkungen beruht auf einer kumulativen Datenbank von 1.893 Patienten, die eine Monotherapie mit Carboplatin zur Injektion erhalten haben, sowie auf den Erfahrungen nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse, bevorzugter Terminologie nach MedDRA und Häufigkeitskategorie laut folgender Definition aufgeführt:

sehr häufig ($\geq 1/10$)
häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
sehr selten ($< 1/10.000$) und
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2

Systemorganklasse	Häufigkeit	MedDRA-Begriff
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Behandlungsbedingte sekundäre maligne Erkrankung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen*
	Nicht bekannt	Pneumonie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Hämorrhagie*
	Nicht bekannt	Knochenmarkversagen, hämolytisch-urämisches Syndrom, hämolytische Anämie
	Selten	Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Tumorlysesyndrom, Hyponatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie, Parästhesie, Verminderung der tiefen Sehnenreflexe, sensorische Störungen, Dysgeusie
	Nicht bekannt	Zerebrovaskulärer Insult*, Reversibles Posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS), Enzephalopathie
Augenerkrankungen	Häufig	Sehstörungen (einschl. Verlust des Sehvermögens in seltenen Fällen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ototoxizität
Herzerkrankungen	Häufig	Kardiovaskuläre Erkrankung*
	Nicht bekannt	Herzversagen*, Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Embolie*, Hypertonie, Hypotonie, Venenverschlusskrankheit**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Erkrankung der Atemwege, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Diarrhoe, Obstipation, Erkrankung der Schleimhäute
	Nicht bekannt	Stomatitis, Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Alopezie, Hauterkrankung
	Nicht bekannt	Urtikaria, Hautausschlag, Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Erkrankung des Bewegungsapparats
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Erkrankung des Urogenitaltrakts
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
	Nicht bekannt	Nekrose an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Paravasation 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, abnorme Leberfunktionswerte, Natrium im Blut vermindert, Kalium im Blut vermindert, Calcium im Blut vermindert, Magnesium im Blut vermindert
	Häufig	Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Harnsäure im Blut erhöht

* Tödlich bei $< 1\%$, tödliche kardiovaskuläre Ereignisse ($< 1\%$) umfassten Herzversagen, Embolie und zerebrovaskulären Insult.

** Einschließlich tödlicher Fälle

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Myelosuppression ist die dosislimitierende Toxizität von Carboplatin zur Injektion. Bei Patienten mit normalen Ausgangswerten kommt es in 25 % der Fälle zu einer Thrombozytopenie mit einer Thrombozytenzahl unter $50.000/\text{mm}^3$, in 18 % der Fälle zu einer Neutropenie mit einer Granulozytenzahl unter $1.000/\text{mm}^3$ und in 14 % der Fälle zu einer Leukopenie mit einer Leukozytenzahl unter $2.000/\text{mm}^3$. Der Nadir tritt gewöhnlich an Tag 21 ein. Eine Myelosuppression kann sich verschlimmern, wenn Carboplatin zur Injektion mit anderen myelosuppressiven Arzneimitteln oder Behandlungsformen kombiniert wird.

Eine Myelotoxizität ist schwerer bei vorbehandelten Patienten, insbesondere bei Patienten, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden, und bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion. Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand kommt es auch verstärkt zu Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Effekte haben, obwohl sie in der Regel reversibel sind, bei 4 % der Patienten unter Carboplatin zur Injektion zu infektiösen Komplikationen und bei 5 % zu hämorrhagischen Komplikationen geführt. Diese sind bei weniger als 1 % der Patienten tödlich verlaufen.

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

Eine Myelosuppression kann bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, extensiver Vorbehandlung, schlechtem Performance-Status und einem Alter über 65 Jahren schwerer und länger anhaltend sein.

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

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

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

Nach zytostatischen Kombinations-therapien, die Carboplatin enthielten, wurden sekundäre akute maligne Erkrankungen gemeldet.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Lungenfibrose, manifestiert durch ein Engegefühl in der Brust und Dyspnoe. Dies muss in Betracht gezogen werden, wenn ein Hyper-sensitivitätszustand der Lunge aus-zuschließen ist (siehe allgemeine Er-krankungen unten).

Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts

Zu Erbrechen kommt es bei 65 % der Patienten, bei einem Drittel dieser Pa-tienten in schwerer Ausprägung. Übel-keit tritt bei weiteren 15 % auf. Vor-behandelte Patienten (insbesondere Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt wurden) scheinen anfälliger für Erbrechen zu sein. Übelkeit und Er-brechen treten generell zeitverzögert 6 bis 12 Stunden nach Verabreichung von Carboplatin auf, sprechen im All-gemeinen auf antiemetische Arznei-mittel an (oder können durch sie ver-hindert werden) und verschwinden in der Regel innerhalb von 24 Stunden. Das Auftreten von Erbrechen ist wahr-scheinlicher, wenn Carboplatin zur Injektion in Kombination mit anderen emetogenen Wirkstoffen verabreicht wird.

Sonstige gastrointestinale Beschwer-den waren bei 8 % der Patienten Schmerzen sowie bei 6 % der Patien-ten Diarrhoe und Obstipation. Krämpfe wurden ebenfalls berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Bei 4 % der Patienten, die Carbopla-tin zur Injektion erhalten haben, kam es zu peripherer Neuropathie (hauptsäch-lich Parästhesie und Verminde-rung der tiefen Sehnenreflexe). Das Risiko scheint bei Patienten über 65 Jahren, bei Patienten, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden, sowie bei Patienten unter langfristiger Be-handlung mit Carboplatin zur Injek-tion höher zu sein.

Klinisch bedeutsame sensorische Störungen (z. B. Störungen des Seh-vermögens und Geschmacksver-änderungen) sind bei 1 % der Patienten aufgetreten.

Die Häufigkeit neurologischer Neben-wirkungen scheint bei Patienten, die Carboplatin zur Injektion im Rahmen einer Kombinationstherapie erhalten, allgemein größer zu sein. Dies könnte auch mit einer längeren kumulativen Exposition in Verbindung stehen. Vor der Behandlung bestehende Paräs-thesien, insbesondere als Folge einer Cisplatin-Behandlung, können bei einer Therapie mit Carboplatin weiter-bestehen oder sich verschlimmern (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Sehstörungen einschließlich Erblindung sind gewöhnlich mit einer hoch-dosierten Therapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion asso-ziiert.

Erkrankungen des Ohrs und des Laby-rinths

Sehr häufig: Eine subklinische Ver-minderung der Hörschärfe im Hoch-frequenzbereich (4.000–8.000 Hz) wurde in audiometrischen Untersu-chungen bei 15 % der Patienten be-obachtet. In sehr seltenen Fällen wurde über Hypakusis berichtet.

Häufig: Tinnitus wurde ebenfalls häufig berichtet. Bei Patienten mit durch Cisplatin bedingtem Hörverlust kann es unter der Behandlung mit Carbo-platin zu Persistenz oder Verschlech-terung der Symptome kommen. Bei Kindern, die höhere Carboplatin-Dosen als empfohlen in Kombination mit anderen ototoxischen Arzneimit-teln erhielten, traten klinisch signifikante Hörstörungen auf.

Leber- und Gallenerkrankungen

Veränderungen der Leberfunktion wurden bei Patienten mit normalen Ausgangswerten beobachtet, darun-ter eine Erhöhung des Gesamtbilirubins bei 5 %, der SGOT bei 15 % und der alkalischen Phosphatase bei 24 % der Patienten. Diese Veränderungen waren allgemein leicht ausgeprägt und bei rund der Hälfte der Patienten reversibel.

Bei einer begrenzten Reihe von Pa-tienten kam es nach sehr hohen Dosen von Carboplatin zur Injektion und autologen Knochenmarktransplanta-tionen zu einer schwerwiegenden Er-höhung der Leberfunktionswerte.

Nach hochdosierter Anwendung von Carboplatin traten Fälle einer akuten, fulminanten Leberzelle Nekrose auf.

Erkrankungen der Nieren und Harn-wege

Bei Anwendung der üblichen Dosen entwickelte sich nur gelegentlich eine Nierenfunktionsstörung, obwohl Car-boplatin zur Injektion ohne Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina und/oder forcierte Diurese verabreicht wurde. Zu einem Anstieg des Serumkreati-nins kommt es bei 6 %, zu einem An-stieg des Blutharnstoffstickstoffs bei 14 % und zu einem Anstieg der Harn-säure bei 5 % der Patienten. Diese Anstiege sind in der Regel leicht aus-geprägt und bei etwa der Hälfte der Patienten reversibel. Die Kreatinin-Clearance hat sich bei Patienten unter Behandlung mit Carboplatin zur In-jektion als sensitivster Parameter der Nierenfunktion erwiesen. Bei 27 % der Patienten, die einen Ausgangs-wert von 60 ml/min oder höher auf-weisen, kommt es im Verlauf der The-rapie mit Carboplatin zur Injektion zu einer Verminderung der Kreatinin-Clearance. Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist wahrscheinlicher bei Patienten, bei denen in der Vergangen-heit infolge einer Cisplatin-Therapie Nephrotoxizität aufgetreten ist.

Sehr häufig: Die renale Toxizität ist bei Patienten, die Carboplatin erhalten, im Allgemeinen nicht dosislimitierend und erfordert keine Präventivmaßnahmen

wie die Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina oder eine forcierte Diurese.

Häufig: Beeinträchtigung der Nierenfunktion, definiert als Abnahme der Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min.

Erkrankungen des Immunsystems

Innerhalb von wenigen Minuten nach Verabreichung des Arzneimittels kann es zu anaphylaktoiden Reaktionen, manchmal mit tödlichem Verlauf, wie Gesichtssödem, Dyspnoe, Tachykardie, Abfallen des Blutdrucks, Urtikaria, anaphylaktischem Schock und Bronchospasmus kommen.

Es wurde auch Fieber ohne erkennbare Ursachen berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Erythematöser Ausschlag, Fieber und Pruritus wurden beobachtet. Diese Reaktionen waren ähnlich wie diejenigen, die unter Cisplatin auftraten, in einigen Fällen lag jedoch keine Kreuzreaktivität vor.

Untersuchungen

Zu einer Verminderung der Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumspiegel im Serum kommt es bei 29 %, 20 %, 22 % bzw. 29 % der Patienten. Insbesondere wurde über Fälle einer frühen Hyponatriämie berichtet. Die Elektrolytverluste sind minimal und gehen generell nicht mit klinischen Symptomen einher.

Herzkrankungen

Es wurden vereinzelte Fälle von kardiovaskulären Zwischenfällen (Herzinsuffizienz, Embolie) sowie vereinzelte Fälle von zerebrovaskulären Insulten gemeldet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Es wurde über Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet (Brennen, Schmerzen, Rötung, Schwellung, Urtikaria, Nekrose in Verbindung mit Paravasation).

Gelegentlich wurden Fieber und Schüttelfrost sowie Mukositis beobachtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Der alkalische Phosphatase-Spiegel ist häufiger erhöht als SGOT, SGPT oder Gesamtbilirubin. Die Mehrzahl dieser Abweichungen bildet sich im Behandlungsverlauf spontan zurück.

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

In klinischen Studien kam es zu keinen Fällen von Überdosierung.

Symptome:

Zu den möglichen Symptomen gehören Myelosuppression sowie beeinträchtigte Nieren-, Leber- und Hörfunktion. Aus Berichten über Dosierungen von bis zu 1.600 mg/m² geht hervor, dass sich die Patienten in der Folge sehr krank fühlten und Durchfall und Alopezie entwickelten. Die Anwendung von Carboplatin in höheren als den empfohlenen Dosen wurde mit Sehverlust in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung:

Es ist kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Carboplatin bekannt. Gegebenenfalls benötigt der Patient unterstützende Maßnahmen zur Behandlung von Myelosuppression sowie einer beeinträchtigten Nieren-, Leber und Hörfunktion.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Platin-haltige Verbindungen, ATC-Code: L01X A02

Carboplatin, wie auch Cisplatin, greift in Zellen, die dem Wirkstoff ausgesetzt sind, in die DNA-Intrastrang und Interstrang-Quervernetzungen ein. Die DNA-Reaktivität ist mit der Zytotoxizität korreliert.

Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern wurden nicht bewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Verabreichung von Carboplatin ist die Beziehung zwischen der Dosis und den Plasmakonzentrationen des gesamten und des freien, ultrafiltrierbaren Platins beim Menschen linear. Bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min ist die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve für das Gesamtplatin linear zur Dosis.

Wiederholte Gaben an vier aufeinanderfolgenden Tagen riefen keine Platinakkumulation im Plasma hervor.

Absorption

Nach einer 1-stündigen Infusion (20-520 mg/m²) kommt es zu einem bi-

phasischen Abfall der Spiegel an Gesamt- und freiem (ultrafiltrierbarem) Platin, der einer Kinetik 1. Ordnung folgt. Die während der Initialphase gemessene Halbwertszeit (t_{α}) beträgt ca. 90 Minuten, die Halbwertszeit in der späteren Phase (t_{β}) ca. 6 Stunden. In den ersten 4 Stunden nach der Anwendung liegt das gesamte freie Platin in Form von Carboplatin vor.

Distribution

Innerhalb von 24 Stunden ab Gabe erreicht die Proteinbindung von Carboplatin 85-89 %, wenngleich während der ersten 4 Stunden nach Verabreichung lediglich 29 % der Dosis an Proteine gebunden sind. Bei Patienten mit mangelhafter Nierenfunktion kann angesichts der veränderten Pharmakokinetik von Carboplatin eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Elimination

Carboplatin wird primär durch glomeruläre Filtration mit dem Urin ausgeschieden, mit Rückgewinnung von ungefähr 65 % der Dosis innerhalb von 24 Stunden. Der überwiegende Anteil des Arzneimittels wird in den ersten 6 Stunden ausgeschieden. Rund 32 % der verabreichten Carboplatin-Dosis werden unverändert ausgeschieden.

Berichten zufolge schwankt die Carboplatin-Clearance bei pädiatrischen Patienten um das 3- bis 4-Fache. Literaturdaten zeigen, dass die Nierenfunktion wie bei erwachsenen Patienten zu Schwankungen in 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. Zum karzinogenen Potential von Carboplatin wurden keine Untersuchungen durchgeführt, bei Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen und ähnlicher Mutagenität wurden jedoch karzinogene Wirkungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen als den in Abschnitt 6.6 angegebenen Präparaten gemischt werden.

Carboplatin kann mit Aluminium reagieren und ein schwarzes Präzipitat bilden. Kanülen, Spritzen, Katheter oder intravenöse Infusionssets mit aluminiumhaltigen Teilen, die mit Carboplatin in Kontakt kommen können, dürfen nicht für die Zubereitung oder Verabreichung von Carboplatin verwendet werden. Präzipitation kann die antineoplastische Wirkung herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5).

6.3 Dauer der HaltbarkeitUngeöffnet:

2 Jahre

Nach dem Verdünnen:

Gebrauchsfertig: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur und für 30 Stunden bei 2–8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Falls die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist, darf die gebrauchsfertige Zubereitung normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 – 8 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Carboplatin zur Herstellung einer Infusionslösung wird in bernsteinfarbenen gläsernen Durchstechflaschen (Typ I) (5 ml / 15 ml / 50 ml / 100 ml) mit 5 ml / 15 ml / 45 ml / 60 ml Konzentrat zur Lösung bereitgestellt. Verschluss: Grauer Chlorobutyl-Kautschuk-Stopfen / Gummistopfen (Grey Westar prewashed) und Flip-off-Kappe aus Aluminium.

1 gläserne Durchstechflasche in einem Einzelkarton.

5-ml-Durchstechflasche mit 50 mg Carboplatin, 10 mg/ml

15-ml-Durchstechflasche mit 150 mg Carboplatin, 10 mg/ml

50-ml-Durchstechflasche mit 450 mg Carboplatin, 10 mg/ml

100-ml-Durchstechflasche mit 600 mg Carboplatin, 10 mg/ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel dient ausschließlich zum Ansetzen einer Einzeldosis.

Kontakt mit Haut und/oder Augen

Wenn Carboplatin mit den Augen oder der Haut in Kontakt kommt, muss der betroffene Bereich mit reichlich Wasser oder Kochsalzlösung gewaschen werden. Vorübergehende Hautreizungen können mit einer milden Creme be-

handelt werden. Bei Kontakt mit den Augen muss ärztlicher Rat hinzugezogen werden.

Entsorgung

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

Verdünnung

Das Arzneimittel muss vor der Infusion mit 5%iger Dextroselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung auf eine Konzentration von bis zu 0,5 mg/ml verdünnt werden.

Richtlinien für die sichere Handhabung zytostatischer Substanzen:

- 1 Carboplatin darf für die Anwendung nur von qualifiziertem Personal zubereitet werden, das in der sicheren Handhabung von Chemotherapeutika geschult wurde.
- 2 Dies sollte in einem eigens hierfür ausgewiesenen Bereich erfolgen.
- 3 Es müssen geeignete Schutzhandschuhe getragen werden.
- 4 Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, damit das Arzneimittel nicht versehentlich mit den Augen in Berührung kommt. Im Fall eines Kontaktes mit den Augen sind diese mit Wasser und/oder Kochsalzlösung auszuwaschen.
- 5 Das zytotoxische Arzneimittel sollte nicht von schwangerem Personal gehandhabt werden.
- 6 Angemessene Sorgfalt und Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Entsorgung der Artikel (Spritzen, Nadeln usw.) erforderlich, die zum Ansetzen von Zytostatika verwendet wurden. Restmengen und körperliche Abfallstoffe sollten in doppelt versiegelte Polyethylenbeutel gegeben und bei einer Temperatur von 1000 °C verbrannt werden. Flüssige Abfälle können mit reichlichen Mengen Wasser weggespült werden.
- 7 Die Arbeitsfläche ist mit saugfähigem Einwegpapier mit Plastikrückseite abzudecken.
- 8 Auf allen Spritzen und Infusionsbestecken sind Luer-Lock-Ansatzstücke zu 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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

69496.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04. Dezember 2009

Datum der Verlängerung der Zulassung:
26. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

02/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig