

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carboplatin Actavis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 10 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 50 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat enthält 150 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 45 ml Konzentrat enthält 450 mg Carboplatin.

1 Durchstechflasche mit 60 ml Konzentrat enthält 600 mg Carboplatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung.

pH-Wert: 5,0–7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Fortgeschrittenes oder metastasierendes epitheliales Ovarialkarzinom
- Fortgeschrittenes oder metastasierendes kleinzelliges Bronchialkarzinom

Carboplatin kann als Monosubstanz oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Carboplatin Actavis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ausschließlich intravenös anzuwenden.

Im Fall einer Extravasation muss die Verabreichung unverzüglich gestoppt werden.

Dosierung

Die empfohlene Carboplatin-Dosis beträgt bei zuvor unbehandelten erwachsenen Patienten mit normaler Nierenfunktion 400 mg Carboplatin/m² als intravenöse Einzeldosis, die als Infusion über 15–60 Minuten verabreicht wird.

Alternativ kann die Dosis mit Hilfe der Formel nach Calvert berechnet werden, welche die beim Patienten gemessene glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit einbezieht.

Dosis nach der Formel nach Calvert

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 x min	Monotherapie mit Carboplatin	Keine Vorbehandlung
4–6 mg/ml x min	Monotherapie mit Carboplatin	Vorbehandlung
4–6 mg/ml x min	Carboplatin + Cyclophosphamid	Keine Vorbehandlung

Hinweis:

Mit der Formel nach Calvert wird die Carboplatin-Gesamtdosis in mg, nicht in mg/m² berechnet.

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

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

Die Therapie mit Carboplatin muss abgebrochen werden, falls ein Nicht-Ansprechen des Tumors, ein Fortschreiten der Krebserkrankung und/oder nicht-tolerable Nebenwirkungen auftreten.

Die Therapie sollte nicht früher als 4 Wochen nach dem vorhergehenden Carboplatinzyklus wiederholt werden und/oder wenn die Zahl der Neutrophilen mindestens 2.000 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl mindestens 100.000 Zellen/mm³ beträgt. Hämatologische Anomalien bilden sich üblicherweise innerhalb von 5–6 Wochen nach Verabreichung des Arzneimittels zurück.

Eine Reduktion der Initialdosis um 20–25 % wird bei Patienten mit Risikofaktoren wie vorangegangener knochenmarksuppressiver Behandlung und/oder Strahlentherapie oder niedrigem Aktivitätsstatus (ECOG-Zubrod 2–4 oder Karnofsky unter 80) empfohlen.

Für künftige Dosisanpassungen wird die Bestimmung des hämatologischen Nadirs durch wöchentliche Blutbilder während der initialen Behandlungszyklen mit Carboplatin empfohlen. Die Dosis ist an die niedrigsten beobachteten Leukozyten- und/oder Thrombozyten-Werte anzupassen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min sind einem erhöhten Risiko einer Knochenmarksuppression ausgesetzt.

Die Häufigkeit schwerer Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie wurde bei den folgenden Dosierungsempfehlungen auf etwa 25 % gehalten:

<u>Baseline Kreatinin-Clearance</u>	<u>Initialdosis (Tag 1)</u>
41–59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16–40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Ausreichende Daten zur Anwendung von Carboplatin zur Injektion bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 15 ml/min liegen nicht vor, sodass eine Anwendungsempfehlung nicht möglich ist. Alle oben genannten Dosierungsempfehlungen beziehen sich auf die anfängliche Therapie. Nachfolgende Dosierungen müssen je nach Patientenverträglichkeit und vertretbare Myelosuppression angepasst werden.

Die optimale Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfordert angemessene Dosisanpassungen und häufige Kontrolle des hämatologischen Nadirs und der Nierenfunktion. Bei einer offensichtlichen Verschlechterung der Nierenfunktion wird eine Dosisreduktion oder ein Abbrechen der Behandlung empfohlen.

Bei einer glomerulären Filtrationsrate von 20–59 ml/min ist Carboplatin in Abhängigkeit vom Ausgangswert der Thrombozyten in folgender Dosierung anzuwenden:

Thrombozyten-Ausgangswerte	Carboplatin-Gesamtdosis
> 200.000/ μ l	450 mg Gesamtdosis
100.000–200.000/ μ l	300 mg Gesamtdosis

Bei einer glomerulären Filtrationsrate von < 20 ml/min darf Carboplatin Actavis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht angewendet werden.

Kombinationstherapie

Die optimale Anwendung von Carboplatin in Kombination mit anderen knochenmarksuppressiven Arzneimitteln erfordert eine Dosisanpassung entsprechend dem gewählten Regime und Zeitplan.

Pädiatrische Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen.

Für eine Dosisempfehlung bei pädiatrischen Patienten liegen nicht genügend Informationen vor.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Bei älteren Patienten können während der ersten und bei den folgenden Therapiezyklen, je nach körperlichem Allgemeinzustand des Patienten, Dosierungsanpassungen erforderlich sein.

Art der Anwendung

Zur streng intravenösen Anwendung.

Verdünnung und Rekonstitution

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere platinhaltige Verbindungen.
- Patienten mit vorbestehender schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), sofern nicht nach der Einschätzung des Arztes und des Patienten der mögliche Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt.
- Gleichzeitige Anwendung von Impfungen gegen Gelbfieber (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwere Knochenmarksuppression
- Blutende Tumore, andere signifikante Blutungen
- Akute Infektionen (z. B. Herpes zoster)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Carboplatin darf nur von Ärzten, die in der antineoplastischen Therapie Erfahrung haben, verabreicht werden. Zur Therapie und zur Behandlung möglicher Komplikationen sollten diagnostische Einrichtungen und Möglichkeiten zur Behandlung bereit stehen. Eine regelmäßige Durchführung von Tests zur Kontrolle von Blutbild, Leber- und Nierenwerten ist erforderlich; beim Auftreten einer Knochenmarksdepression oder abnormer Leber- und Nierenfunktionswerte ist die Behandlung abubrechen.

Hämatologische Toxizität

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

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

Das Auftreten von Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie ist dosisabhängig und dosislimitierend. Die peripheren Blutwerte sind während der Behandlung mit Carboplatin zur Injektion häufig und beim Auftreten von Toxizität bis zur Erholung zu überwachen. Der mediane Tag bis zum Nadir ist Tag 21 bei Patienten, die Carboplatin-Injektion in Monotherapie erhalten, und Tag 15 bei Patienten, die Carboplatin-Injektion in Kombination mit anderen Chemotherapeutika erhalten. In der Regel sind periodische Einzelbehandlungen mit Carboplatin-Injektion nicht zu wiederholen, bis sich die Anzahl der Leukozyten, Neutrophilen und Blutplättchen normalisiert hat. Die Therapie darf erst 4 Wochen nach dem letzten Behandlungskurs mit Carboplatin und/oder bis zum Erreichen einer Neutrophilenzahl von 2.000 Zellen/mm³ und einer Blutplättchenzahl von mindestens 100.000 Zellen/mm³ wiederholt werden.

Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)

Ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) ist eine lebensbedrohliche Nebenwirkung. Carboplatin muss bei den ersten Zeichen, die auf eine mikroangiopathische hämolytische Anämie hinweisen, wie rascher Abfall des Hämoglobins mit gleichzeitiger Thrombozytopenie, Anstieg von Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff oder LDH, abgesetzt werden. Unter Umständen ist ein Nierenversagen nach Absetzen der Therapie nicht reversibel und eine Dialyse erforderlich.

Anämien treten häufig auf und können kumulativ sein, erfordern aber sehr selten eine Transfusion.

Die Schwere der Myelosuppression ist bei Patienten mit vorangegangener Behandlung (insbesondere mit Cisplatin) und/oder mit beeinträchtigter Nierenfunktion erhöht. Die anfänglichen Carboplatin-Injektionsdosierungen bei dieser Gruppe von Patienten sind entsprechend zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2) und die Wirkungen sind sorgfältig über häufige Kontrollen des Blutbildes zwischen den Behandlungskursen zu überwachen. Die Carboplatin-Injektionstherapie in Kombination mit anderen myelosuppressiven Behandlungen muss im Hinblick auf Dosierung und Zeitpunkt sorgfältig geplant werden, um die additiven Effekte auf ein Minimum zu reduzieren.

Myelosuppressive Wirkungen können zusätzlich zu denjenigen der begleitenden Chemotherapie auftreten. Patienten mit schwerer und anhaltender Myelosuppression haben ein hohes Risiko für infektiöse Komplikationen, einschließlich tödlichen Ausgangs (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eines dieser Ereignisse auftritt, ist die Gabe von Carboplatin zu unterbrechen und eine Dosisänderung oder ein Behandlungsabbruch in Erwägung zu ziehen.

Posteriores Reversibles Leukoencephalopathie-Syndrom (PRES)

Fälle eines posterioren reversiblen Leukoencephalopathie-Syndroms (PRES) auch bekannt als RPLS (Reversibles Posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom) wurden bei Patienten gemeldet, die Carboplatin in einer Kombinations-Chemotherapie erhalten hatten. Das PRES ist eine seltene, nach Behandlungsabbruch reversible, sich rasch entwickelnde neurologische Erkrankung, die Krampfanfälle, Hypertonie, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Erblindung und andere visuelle und neurologische Störungen beinhalten kann (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose eines PRES basiert auf der Darstellung des Gehirns mittels bildgebender Verfahren, vorzugsweise MRT (Magnetresonanztomografie).

Lebervenenverschlusskrankheit

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

Tumorlysesyndrom

In den Erfahrungen nach Markteinführung wurde das Tumorlysesyndrom (TLS) bei Patienten nach der Anwendung von Carboplatin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika berichtet. Patienten mit hohem TLS-Risiko, z.B. Patienten mit hoher Proliferationsrate, starker Tumorlast und hoher Empfindlichkeit gegenüber zytotoxischen

Wirkstoffen sollten engmaschig überwacht werden, und es sollten entsprechende Vorkehrungen getroffen werden.

Allergische Reaktionen

Wie bei anderen Arzneimitteln auf Platinbasis können, meist während der Infusion, allergische Reaktionen auftreten, die einen Abbruch der Infusion und die Einleitung einer angemessenen symptomatischen Behandlung erfordern.

Kreuzreaktionen, mitunter tödlich verlaufend, wurden unter Anwendung aller Platinsubstanzen berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Nierentoxizität

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist die Wirkung von Carboplatin auf das hämatopoetische System ausgeprägter und länger anhaltend als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei dieser Risikogruppe ist eine Carboplatintherapie mit besonderer Vorsicht durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Neurologische Toxizität

Obwohl die periphere neurologische Toxizität in der Regel häufig leicht ausgeprägt und auf Parästhesien und Muskel-Sehnenreflexe begrenzt auftritt, ist die Häufigkeit bei Patienten über 65 Jahren und/oder bei Patienten, die zuvor mit Cisplatin behandelt wurden, erhöht. Eine neurologische Überwachung und entsprechende Untersuchungen sind in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

An Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde über Sehstörungen einschließlich Sehverlust unter der Behandlung mit höheren als den für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen empfohlenen Dosierungen berichtet. Innerhalb von Wochen nach dem Absetzen solch hoher Dosierungen tritt eine vollständige oder erhebliche Verbesserung des Sehvermögens ein.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Im Rahmen von Studien zur Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid war die Entwicklung schwerer Thrombozytopenien bei älteren Patienten unter der Behandlung mit Carboplatin wahrscheinlicher als bei jungen Patienten.

Da bei älteren Patienten die Nierenfunktion oft eingeschränkt ist, ist die Nierenfunktion bei der Bestimmung der Dosishöhe in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige

Hörstörungen wurden unter Carboplatintherapie berichtet. Die Ototoxizität kann bei Kindern ausgeprägter sein. Fälle von verzögertem Hörverlust bei pädiatrischen Patienten wurden berichtet. Bei dieser Population wird eine langfristige audiometrische Kontrolle empfohlen.

Über einen Zusammenhang zwischen vorübergehenden Sehstörungen und zu hohen Dosen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde berichtet.

Eine Anwendung von Lebendvakzinen oder lebend-attenuierten Vakzinen bei Patienten mit einer Immunbeeinträchtigung durch eine Chemotherapie einschließlich Carboplatin kann zu schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Infektionen führen. Eine Impfung mit einem Lebendvakzin ist daher bei mit Carboplatin behandelten Patienten zu vermeiden. Totimpfstoffe oder inaktivierte Impfstoffe können verabreicht werden, das Ansprechen auf solche Vakzine kann allerdings reduziert sein (siehe auch Abschnitt 4.5).

Carboplatin ist genotoxisch und hat embryotoxische und teratogene Eigenschaften.

Zeugungsfähige Männer dürfen bis zu 6 Monaten nach der Behandlung mit Carboplatin keine Kinder zeugen. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen während der Behandlung mit Carboplatin nicht schwanger werden. Männer und Frauen müssen angemessene wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen während der Behandlung anwenden. Die Behandlung mit Carboplatin kann eine

irreversible Infertilität hervorrufen. Deshalb ist die Möglichkeit der Spermienkonservierung vor Behandlungsbeginn in Erwägung zu ziehen.

Neurologische Untersuchungen, einschließlich Gehöruntersuchungen, haben regelmäßig zu erfolgen. Insbesondere bei Patienten mit einer Cisplatinvorbehandlung, bei Anwendung hoher Carboplatin-Dosen und bei Patienten über 65 Jahre, da es Berichte über kumulative Ototoxizität im Zusammenhang mit Carboplatin gibt. Audiogramme werden daher vor Therapiebeginn, während der Behandlung sowie beim Auftreten von Hörsymptomen empfohlen.

Beim Vorliegen von Tumorerkrankungen ist das Thromboserisiko erhöht. Bei diesen Erkrankungen herrscht eine hohe intraindividuelle Variabilität des Gerinnungsstatus vor.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Exsikkose, Ascites und Pleuraerguss geboten.

Beim Umgang mit Carboplatin sind, wie bei allen zytotoxisch wirksamen Substanzen, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (siehe Abschnitt 6.6).

Aluminiumhaltige Ausstattungungen dürfen beim Zubereiten und Verabreichen von Carboplatin nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund des erhöhten thrombotischen Risikos bei Tumorerkrankungen wird eine antikoagulative Behandlung häufig eingesetzt. Die hohe intraindividuelle Variabilität der Koagulabilität während des Krankheitsverlaufes und der möglichen Interaktionen zwischen oralen Antikoagulanzen und Chemotherapien gegen Krebs erfordern häufigere INR-Kontrollen, wenn Patienten mit oralen Antikoagulanzen behandelt werden.

Durch die Kombination von Carboplatin mit anderen myelosuppressiven Wirkstoffen kann die Wirkung von Carboplatin und/oder eine Myelosuppression verstärkt werden.

In der Literatur wurde über einen Fall berichtet, bei dem es bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin und Carboplatin zu einer beträchtlichen Verminderung des Phenytoin-Serum-Spiegels kam, die zu einem Wiederauftreten von Krampfanfällen führte und eine Erhöhung der Phenytoin-Dosierung erforderlich machte.

Die gleichzeitige Anwendung von einer Gelbfieberimpfung ist kontraindiziert, da es zu einer tödlich verlaufenden generalisierten Impfkrankheit kommen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Phenytoin und Fosphenytoin wird nicht empfohlen, da das Risiko der Verschlimmerung von Krampfanfällen infolge der verminderten Resorption von Phenytoin im Verdauungstrakt durch Zytostatika oder das Risiko der verstärkten Toxizität und des Wirksamkeitsverlustes des Zytostatikums durch gesteigerten Metabolismus in der Leber durch Phenytoin erhöht ist.

Bei gleichzeitiger Anwendung zu berücksichtigen:

- Cyclosporin (und bei Extrapolation Tacrolimus und Sirolimus): übermäßige Immunsuppression mit Risiko einer lymphoproliferativen Erkrankung.
- Aminoglykoside: Eine gleichzeitige Verabreichung von Aminoglykosid-Antibiotika mit Carboplatin ist aufgrund der kumulativen Nephrotoxizität und Gehörttoxizität bei Patienten mit Nierenversagen abzuwägen.
- Schleifendiuretika: Eine gleichzeitige Verabreichung von Schleifendiuretika mit Carboplatin führt zu kumulativer Nephrotoxizität und Gehörttoxizität.

Abgeschwächte Lebendimpfstoffe:

Risiko systemischer, möglicherweise letaler Erkrankung. Dieses Risiko ist bei Personen, die aufgrund ihrer Grunderkrankung bereits immunsupprimiert sind, erhöht. Falls verfügbar, ist ein Totimpfstoff anzuwenden (Poliomyelitis) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die Verabreichung von nephrotoxischen und/oder ototoxischen Wirkstoffen (z. B. Aminoglykoside, Schleifendiuretika) während der Behandlung mit Carboplatin kann die Organtoxizität dieser Wirkstoffe verstärken.

Bei Anwendung von Carboplatin gemeinsam mit anderen emetogenen Arzneimitteln oder bei Anwendung von Carboplatin bei Patienten mit vorhergehender emetogener Therapie wurde eine vermehrte Häufigkeit von Emesis beschrieben.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Carboplatin mit Warfarin ist Vorsicht geboten, da Fälle mit erhöhten INR-Werten beschrieben wurden.

Die gleichzeitige Anwendung von Carboplatin und komplexbildenden Wirkstoffen ist zu vermeiden, weil die antineoplastische Wirkung von Carboplatin theoretisch herabgesetzt werden kann. Die antineoplastische Wirkung von Carboplatin wurde im Tierversuch oder im klinischen Einsatz nicht von Diethylthiocarbamat beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Frauen im gebärfähigen Alter haben während und 6 Monate nach der Behandlung wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen. Schwangeren Frauen oder solchen, die während der Behandlung schwanger werden, ist eine genetische Beratung zu ermöglichen.

Carboplatin ist genotoxisch. Männlichen Patienten unter Carboplatin wird angeraten, während und bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen, da angesichts der Carboplatin Therapie eine irreversible Unfruchtbarkeit auftreten kann (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine in Amenorrhö oder Azoospermie resultierende Gonadensuppression kann bei Patienten unter antineoplastischer Therapie auftreten. Diese Wirkungen scheinen von der Dosishöhe und Dauer der Behandlung abhängig zu sein und sind möglicherweise irreversibel.

Schwangerschaft

Carboplatin kann embryonale/fötale Schäden verursachen, wenn es Schwangeren verabreicht wird. Bei Ratten hat sich Carboplatin als embryotoxisch und teratogen erwiesen (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen durchgeführt. Wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin über die potentiellen Risiken für den Fötus aufzuklären. Frauen im gebärfähigen Alter ist anzuraten, eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Carboplatin darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn Carboplatin während der Schwangerschaft angewendet wird, ist die Patientin engmaschig zu überwachen und muss über das mögliche Risiko für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Carboplatin in die menschliche Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen von Carboplatin auf den Säugling muss während der Behandlung mit Carboplatin abgestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Carboplatin kann jedoch Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen und Hörstörungen verursachen; Patienten sind daher auf den möglichen Einfluss solcher Nebenwirkungen auf die Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, hinzuweisen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der berichteten unerwünschten Reaktionen basiert auf einer kumulierenden Datenbank mit 1.893 Patienten, die Carboplatin in Monotherapie erhielten, und auf Erfahrungen nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und der bevorzugten Bezeichnung nach MedDRA aufgelistet.

Einteilung der Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 und < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 und < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 und < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Neoplasmen, benigne und maligne (einschließlich Zysten und Polypen)</i>	Nicht bekannt	Behandlungsbezogenes sekundäres Malignom
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Häufig	Infektionen*
	Nicht bekannt	Pneumonie
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Sehr häufig	Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie
	Häufig	Hämorrhagie*
	Nicht bekannt	Knochenmarkinsuffizienz, febrile Neutropenie, hämolytisch-urämisches Syndrom, Promyelozytenleukämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Häufig	Überempfindlichkeitsreaktion, anaphylaktoide Reaktion
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Nicht bekannt	Dehydratation, Anorexie, Hyponatriämie, Tumorlysesyndrom
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	periphere Neuropathie, Parästhesie, Abnahme der Muskel-Sehnenreflexe, sensorische Störung, Dysgeusie
	Nicht bekannt	Zerebrovaskuläres Ereignis*, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig	Sehstörung, seltene Fälle von Sehverlust
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Häufig	Ototoxizität
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig	Herz-Kreislauf-Erkrankungen*
	Nicht bekannt	Herzinsuffizienz*
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Nicht bekannt	Embolien*, Hypertonie, Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Häufig	Atemwegserkrankungen, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus

<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
	Häufig	Durchfall, Verstopfung, Schleimhauterkrankungen
	Nicht bekannt	Stomatitis, Pankreatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Alopezie, Hauterkrankung
	Nicht bekannt	Urtikaria, Exanthem, Erythem, Pruritus
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>	Häufig	Muskel-Skelett-Erkrankungen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Häufig	Urogenitalerkrankungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Asthenie
	Nicht bekannt	Nekrose an der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, Paravasation an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Krankheitsgefühl
<i>Untersuchungen</i>	Sehr häufig	Verminderte Kreatinin-Clearance, Blutharnstoff erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, abnormaler Leberfunktionstest, verminderte Konzentrationen von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium im Blut.
	Häufig	Erhöhte Spiegel von Bilirubin, Serumkreatinin und Harnsäure

* Tödlich in < 1 % , tödlich verlaufende kardiovaskuläre Ereignisse in < 1 % mit kombiniertem Auftreten von Herzversagen, Embolie und Schlaganfall.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Myelosuppression ist die dosislimitierende Toxizität von Carboplatin zur Injektion. Bei Patienten mit normalen Ausgangswerten kommt es bei 25 % der Patienten zu Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen unter 50.000/mm³, bei 18 % der Patienten zu Neutropenie mit Granulozytenzahlen unter 1.000/mm³ und bei 14 % der Patienten zu Leukopenie mit Leukozytenzahlen unter 2.000/mm³. 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 zur Injektion 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 zur Injektion behandelten Patienten auf. Bei Patienten über 65 Jahren und mit Cisplatin vorbehandelten Patienten sowie bei Patienten, die längerfristig mit Carboplatin zur Injektion 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 zur Injektion in Kombination erhalten, erhöht zu sein. Dies kann auch mit einer längeren kumulativen Exposition zusammenhängen.

Augenerkrankungen

Vorübergehende Sehstörungen, manchmal einschließlich eines 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 Gabe in üblichen Dosen wurde nur gelegentlich über die Entwicklung von Abweichungen der Nierenfunktion berichtet, obwohl Carboplatin zur Injektion ohne Flüssigkeitsgaben mit hohem Volumen 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 zur Injektion 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. In einer kleineren Fallreihe von Patienten, die sehr hohe Dosierungen von Carboplatin zur Injektion und eine autologe Knochenmarktransplantation erhielten, kam es zu starken Anstiegen von Leberfunktionswerten.

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

Erkrankungen des Immunsystems

Anaphylaktoide Reaktionen, in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf, können innerhalb von Minuten nach Injektion des Arzneimittels auftreten: Angioödem, Gesichtsödem, 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-urämischem Syndrom.

Über Einzelfälle von kardiovaskulären Ereignissen (Herzinsuffizienz, Embolie) sowie über Einzelfälle von zerebrovaskulären Ereignissen (Apoplexie) wurde berichtet.

Fälle von Hypertonie wurden berichtet.

Beschwerden am Verabreichungsort

Reaktionen an der Injektionsstelle (Brennen, Schmerzen, Rötung, Schwellung, Urtikaria, Nekrose in Verbindung mit einer Paravasation) 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Ein Antidot für die Behandlung einer Carboplatin-Überdosierung ist nicht bekannt. Die bei einer Überdosierung zu erwartenden Komplikationen wären mit Myelosuppression sowie einer eingeschränkten Leber- und Nierenfunktion und Schädigung des Hörvermögens verbunden. Die Verwendung von höheren Dosen von Carboplatin Injektionen als empfohlen wurden mit Sehverlust in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, platinhaltige Verbindungen; ATC-Code: L01XA02

Carboplatin ist ein antineoplastischer Wirkstoff. Seine Wirkung gegen verschiedene murine und menschliche Zelllinien wurde bewiesen. Carboplatin zeigte gegen eine große Anzahl von Tumoren vergleichbare Wirksamkeit wie Cisplatin.

Carboplatin besitzt ähnliche biochemische Eigenschaften wie Cisplatin. Carboplatin bindet an DNA, erzeugt Alkylverbindungen, wodurch sich Brücken zwischen zwei Molekülsträngen oder zwischen den Strängen zweier benachbarter DNA-Moleküle bilden. Auf diese Weise wird die Synthese durch Replikation und Separation der DNA verhindert und in der Folge wird die Synthese von RNA und Proteinen gehemmt.

Pädiatrische Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern ist nicht erwiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach 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 4 aufeinander folgenden Tagen führten nicht zu einer Akkumulation von Platin im Plasma.

Verteilung

Carboplatin wird nicht an Plasmaproteine gebunden, jedoch die aus Carboplatin gebildeten platinhaltigen Abbauprodukte. 24 Stunden nach der Verabreichung sind ungefähr 87 % des totalen Platins an Proteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt für totales Platin 23–117 l/m², für ungebundenes Platin 10–20 l/m² und für Carboplatin 9–25 l/m². Platin wird weitgehend in die Körpergewebe verteilt. Es ist jedoch nicht bekannt, ob es die Plazentaschranke passiert oder in die Muttermilch übertritt.

Biotransformation

Der Metabolismus von Carboplatin ist noch nicht völlig geklärt. Es entstehen positiv geladene Platin-Komplexe, die mit nukleophilen funktionellen Gruppen (der DNA) reagieren.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Nieren; bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min werden 70 % der Dosis innerhalb von 12–16 h in gänzlich unveränderter Form renal eliminiert. Die renale Elimination erfolgt durch glomeruläre Filtration und durch tubuläre Sekretion. Die Elimination der unveränderten Substanz erfolgt bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min und Dosierungen von 300–500 mg/m² biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit $t_{1/2\alpha} = 1,6$ h und einer terminalen Halbwertszeit $t_{1/2\beta} =$ ca. 3 h. Das Platin, das an Plasmaproteine gebunden ist, wird langsamer eliminiert ($t_{1/2} = \geq 5$ Tage).

Über die biliäre und intestinale Ausscheidung liegen bislang nur ungenügende Daten vor.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Die renale und die Gesamt-Clearance des Wirkstoffes vermindern sich parallel zur Kreatinin-Clearance, so dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz (< 60 ml/min) eine Dosisanpassung erforderlich wird (siehe Abschnitt 4.2).

Die Clearance von Carboplatin variiert bei pädiatrischen Patienten um den Faktor 3–4. Laut Angaben in der Literatur wird vermutet, dass die Nierenfunktion – wie bei erwachsenen Patienten – zur Varianz bei der Carboplatin-Clearance beitragen könnte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Carboplatin erwies sich an Ratten als embryotoxisch und teratogen.

Carboplatin ist *in vivo* und *in vitro* mutagen und, wenngleich das karzinogene Potenzial von Carboplatin nicht untersucht wurde, zeigten Verbindungen mit ähnlichem Wirkmechanismus und Mutagenität eine karzinogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Infusionsbesteck, Nadeln, Spritzen oder Katheter mit aluminiumhaltigen Teilen, die mit Carboplatin in Kontakt kommen könnten, sind für die Zubereitung oder Verabreichung von Carboplatin nicht zu verwenden. Aluminium reagiert mit Carboplatin und führt zu Ausfällungen und/oder zu einem Wirkungsverlust.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate für das Konzentrat in der Originalverpackung.

Nicht länger als 8 Stunden nach Verdünnung bei einer Temperatur zwischen 15 °C–25 °C aufbewahren.

Nach dem ersten Öffnen nicht länger als 14 Tage bei einer Temperatur von 25 °C in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ I (zu 5 ml, 15 ml, 45 ml oder 60 ml) mit Bromobutyl Gummistopfen, mit oder ohne Plastik-Schutzbehältnis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verdünnen

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

Nach der Verdünnung ist die Lösung umgehend zu verabreichen.

Die verdünnte Lösung kann maximal 8 Stunden bei 15 °C–25 °C aufbewahrt werden.

Zur Stabilität der Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

Das Arzneimittel ist für die Zubereitung mehrerer Dosen konzipiert. Das Arzneimittel bleibt nach dem ersten Öffnen der Durchstechflasche bei einer Temperatur von 25 °C für 14 Tage stabil.

Entsorgung

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

Richtlinien für die sichere Handhabung zytostatischer Substanzen:

- 1 Carboplatin darf für die Anwendung nur von qualifiziertem Personal angesetzt werden, welches in der sicheren Handhabung von Chemotherapeutika geschult wurde.
- 2 Dies hat in einem eigens hierfür ausgewiesenen Bereich zu erfolgen.
- 3 Das Personal muss Schutzkleidung tragen (Handschuhe, Mantel, Maske, Schutzbrille).
- 4 Falls die Lösung versehentlich mit Haut oder Schleimhaut in Kontakt kommt, müssen die betroffenen Bereiche ausgiebig mit Seife und Wasser abgewaschen werden.
- 5 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.
- 6 Das zytotoxische Arzneimittel darf nicht von schwangeren Personalmitgliedern gehandhabt werden.
- 7 Angemessene Sorgfalt und Vorsichtsmaßnahmen sind bei der Entsorgung der Artikel (Spritzen, Nadeln usw.) zu treffen, die zum Ansetzen von Zytostatika verwendet wurden. Restmengen und feste Abfälle müssen in doppelt versiegelte Polyethylenbeutel gegeben und bei einer Temperatur von 1.000 °C verbrannt werden. Flüssige Abfälle können mit reichlichen Mengen Wasser weggespült werden.
- 8 Die Arbeitsfläche ist mit saugfähigem Papier zum Einmalgebrauch abzudecken, dessen Rückseite mit Plastik beschichtet ist.
- 9 Auf allen Spritzen und Infusionsgeräten sind Luer-Lock-Ansatzstücke zu verwenden. Zur Minimierung des Drucks und der möglichen Aerosolbildung wird die Verwendung großkalibriger Nadeln empfohlen. Aerosolbildung lässt sich auch durch Verwendung einer Nadel mit Entlüftung reduzieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27399

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.01.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.02.2015

10. STAND DER INFORMATION

07/2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.