

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carboplatin Pfizer 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 10 mg karboplatiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yksinään tai yhdessä muiden antineoplastisten lääkkeiden kanssa seuraavien sairauksien hoitoon:

Pitkälle kehittynyt epiteliaalinen munasarjasyöpä

Pienisoluinen keuhkosityöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisille, joita ei ole hoidettu aikaisemmin ja joiden munuaistoiminta on normaali, annetaan 400 mg karboplatiinia/m² lyhyenä (15–60 minuuttia kestäväenä) suonensisäisenä infuusiona. Annos voidaan laskea myös alla annetun kaavan mukaan.

Karboplatiinihoitoa annoksella 400 mg/m² saa antaa tai uusia vain, jos potilaan hematopoieettinen järjestelmä, munuaiset ja hermosto toimivat normaalisti tai vasta, kun niiden toiminta on palautunut normaalille tasolle.

Carboplatin Pfizer -hoitoa ei saa uusia, ennen kuin edellisestä karboplatiinihoitokaksosta on kulunut 4 viikkoa ja/tai kunnes potilaan neutrofiiliarvot ovat vähintään 2 000 solua/mm³ ja verihiutalearvot ovat vähintään 100 000 solua/mm³.

Aloitusannos on laskettava 300–320 mg:aan karboplatiinia/m², kun potilaalla on riskitekijöitä (aikaisempi myelosuppressanttihoito ja/tai sädehoito, selvästi heikentynyt yleiskunto (ECOG-Zubrod 2–4 tai Karnofsky alle 80)).

Alimpien veriarvojen viikoittainen määrittäminen on suositeltavaa ensimmäisen karboplatiinihoitokaksen aikana myöhempien hoitokaksien annosmuutoksia varten.

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaille potilaille karboplatiini on annosteltava heidän yleiskuntonsa mukaan aloitettaessa hoitoa ja sitä seuraavissa hoitokaksissa.

Pediatriset potilaat

Carboplatin Pfizer -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min) sairastavien potilaiden karboplatiiniannosta on pienennettävä ja säädettävä glomerulusten suodattumisnopeuden (GFR) mukaisesti. Maksan ja munuaisten toimintaa, verenkuvaa, elektrolyyttien ja verihiutaleiden määrää on seurattava tarkasti.

Vaikean luuydinsuppression riski on suurentunut potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 60 ml/min. Vaikean leukopenian, neutropeenian ja trombosytopenian esiintymistiheys on noin 25 % käytettäessä seuraavia annossuosituksia:

<u>Kreatiniinipuhdistuma</u> <u>lähtötilanteessa</u>	<u>Aloituseros (päivä 1)</u>
41–59 ml/min	250 mg/m ² , i.v.
16–40 ml/min	200 mg/m ² , i.v.

Hoitossuosituksia ei voida antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on enintään 15 ml/min, sillä tietoa karboplatiini-injektoiden käytöstä näiden potilaiden hoidossa ei ole riittävästi.

Kaikki edellä kuvatut annostelussuositukset koskevat ensimmäistä hoitojaksoa. Myöhemmät annostukset määräytyvät potilaan toleranssin ja hyväksyttävän luuydinsuppressiotason mukaan.

Annos perustuen AUC-arvoon (käyrän alle jäävä pinta-ala)

Edellä kuvatuksen aloituseroksen sijasta annos voidaan laskea soveltamalla seuraavaa matemaattista kaavaa, jossa munuaistoiminta otetaan huomioon. Näin vähennetään yli- tai aliannostuksen vaaraa, joka johtuu eroista potilaiden munuaistoiminnassa.

Calvertin kaava:

$$\text{Kokonaisannos (mg)} = (\text{tavoite AUC}) \times (\text{GFR} + 25)$$

Huom!

Calvertin kaavassa kokonaisannos lasketaan mg:na, ei mg/m².

<u>*Tavoite AUC</u>	<u>Suunniteltu kemoterapia</u>	<u>Potilaan hoitotilanne</u>
5–7 mg/ml min	karboplatiinilääkitys yksinään	ei hoidettu aikaisemmin
4–6 mg/ml min	karboplatiinilääkitys yksinään	hoidettu aikaisemmin
4–6 mg/ml min	karboplatiini ja syklofosfamidi	ei hoidettu aikaisemmin

Calvertin kaavaa ei pidä käyttää potilaille, joita on aiemmin hoidettu jollakin seuraavista raskaista hoidoista:

- mitomysiini C
- nitrosourea
- yhdistelmähoito doksorubisiini/syklofosfamidi/sisplatiini
- kemoterapia viidellä tai useammalla lääkeaineella tai
- sädehoito ≥ 4500 radin voimakkuudella, kohdistuen yhteen 20 x 20 cm:n suuruiseen alueeseen tai useampaan kuin yhteen alueeseen

Yhdistelmäkemoterapia

Yhdistelmähoidossa muiden luuydindepresanttien kanssa karboplatiinin annos on säädettävä kulloisenkin lääkityksen mukaan.

Karboplatiinin käytöllä ei ole aikarajaa. Lääkitys on lopetettava, jos kasvain ei reagoi hoitoon, jos sairaus pahenee tai/ja jos ilmenee kestävämpiä haittavaikutuksia.

Antotapa

Karboplatiinia käytetään vain suonensisäisesti.

Infuusioliuos annetaan lyhyenä suonensisäisenä infuusiona laskimoon 15–60 minuutin aikana.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Karboplatiini saattaa reagoida alumiinin kanssa ja tällöin muodostuu mustaa sakkaa. Lääkkeen valmistuksessa ja annossa ei saa käyttää neuloja, ruiskuja, katetreja tai infuusiolaitteistoja, jotka sisältävät mahdollisesti karboplatiinin kanssa kosketuksiin joutuvia alumiinisia osia. Tästä syystä karboplatiinin valmistuksessa ja annossa ei saa käyttää alumiinia sisältäviä laitteita.

Karboplatiini on mutageeninen ja mahdollisesti karsinogeeninen aine. Liuoksen valmistamisessa ja antamisessa on noudatettava yleisiä vaarallisten aineiden käsittelyssä noudatettavia varotoimenpiteitä. Liuoksen saa valmistaa vain koulutettu ammattilainen, jonka on käytettävä suojakäsineitä, suusuojusta ja suojavaatetusta. Karboplatiinin valmistuksessa ja annostelussa ei saa käyttää alumiinia sisältäviä laitteita.

Huom!

Aikuisilla kehon keskimääräinen pinta-ala on 1,73 m².

Koska suositellut annokset ovat 400 mg/m² ja 300–320 mg/m², karboplatiiniannokset ovat vastaavasti 680 mg ja 480–520 mg.

Valmisteen eri pakkauskokoja on yhdisteltävä niin että saadaan nämä annokset. Ylijäämän minimoimiseksi karboplatiini on annosteltava tarkasti käyttämällä 50 mg:n ja 150 mg:n pakkauksia.

4.3 Vasta-aiheet

Karboplatiinia ei pidä käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- yliherkkyys muille platinayhdisteille
- vaikea munuaisvaurio (GFR <30 ml/min), elleivät hoidon mahdolliset hyödyt ole lääkärin ja potilaan arvion mukaan riskejä suuremmat)
- aiempi vaikea luuydindepressio
- vuotavat kasvaimet
- samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

Karboplatiini vaikuttaa hematopoieettiseen järjestelmään voimakkaammin ja pidempään potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Karboplatiinihoidossa on noudatettava suurta varovaisuutta tämän riskiryhmän kohdalla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karboplatiinia saavat määrätä vain syöpätauteihin perehtyneet lääkärit. Hoidon ja mahdollisten komplikaatioiden varalta tulisi diagnostinen ja hoitovälineistö olla heti saatavilla. Veriarvoja ja munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti, ja lääkkeen käyttö on keskeytettävä, jos havaitaan poikkeavaa luuydinlamaa tai maksa- tai munuaistoiminnan poikkeavuuksia.

Luuydinsuppressio

Luuydinsuppressio on vaikea-asteisempaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), tai niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet laajamittaisia hoitoja (koskee etenkin sisplatiinihoitoa). Näille potilasryhmille ensimmäisen hoitajakson karboplatiini-injektoiden annostusta on pienennettävä asianmukaisesti ja veriarvoja on seurattava huolellisesti ja tiheästi hoitajaksojen välillä. Luuydintä suppressoivat vaikutukset voivat olla additiivisia samanaikaisen kemoterapian luuydintä suppressoivien vaikutuksien kanssa. Karboplatiinin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden yhdistelmähoidon annostus ja ajankohta on suunniteltava huolellisesti additiivisten vaikutusten minimoimiseksi. Vaikea-asteisempaa tai pitkäkestoisempaa

luuydinsuppressiota voi esiintyä potilailla, joilla on huono suorituskyky tai jotka ovat yli 65-vuotiaita tai jotka saavat samanaikaisesti nefrotoksista lääkettä.

Potilailla, joilla on vakava ja pitkäaikainen luuydinsuppressio, on suuri riski saada infektiokomplikaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Jos näitä tapahtumia ilmenee, karboplatiinin käyttö on keskeytettävä ja on harkittava annoksen muuttamista tai karboplatiinin käytön lopettamista.

Hematologinen toksisuus

Leukopenia, neutropenia ja trombosytopenia ovat annosriippuvaisia ja annosta rajoittavia. Perifeerinen verenkuva, elektrolyyttien ja verihiutaleiden määrä sekä maksan ja munuaisten toiminta on tarkastettava ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitojaksoa sekä toksisuustapauksissa tilan normalisoitumisen asti. Perifeerinen verenkuva tulee tarkistaa viikoittain hoidon aikana. Sen avulla voidaan havaita mahdolliset toksiset vaikutukset, määrittää hematologisten muuttujien minimiarvot ja arvojen kohentuminen sekä säätää annostusta. Keskimäärin arvot ovat alimmillaan päivänä 21 pelkkää karboplatiinia saavilla potilailla ja päivänä 15 karboplatiinia yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa saavilla potilailla. Ensimmäisen hoitojakson aikana verihiutalearvot ovat tavallisesti alimmillaan päivinä 14-21. Vielä enemmän arvot laskevat niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet laajamittaista myelosuppressiivista lääkettä. Valkosoluarvot ovat yleensä alimmillaan ensimmäisen hoitojakson päivinä 14-28. Verensiirto saattaa olla tarpeen, ja tällöin seuraaville hoitojaksoille suositellaan matalampaa annosta.

Yleisesti ottaen karboplatiini-injektiohoitojaksoja ei saa toistaa ennen kuin leukosyytti-, neutrofiili- ja verihiutalearvot ovat normalisoituneet. Karboplatiinihoitoa ei pidä aloittaa tai jatkaa ennen kuin edellisestä hoitojaksosta on kulunut vähintään 4 viikkoa ja/tai ennen kuin neutrofiilien määrä on vähintään $2\,000\text{ solua/mm}^3$, verihiutaleiden määrä on ainakin $100\,000\text{ solua/mm}^3$ ja leukosyyttien määrä $\geq 4\,000\text{ solua/mm}^3$. Tähän menee yleensä 5–6 viikkoa.

Verenkuva ja verihiutaleiden määrää on syytä seurata tarkasti hoitojaksojen välillä, erityisesti yhdistelmähoidossa luuydindepressanttien kanssa, jotta annostusta voidaan tarvittaessa muuttaa.

Anemia on yleistä ja kumulatiivista, mutta verensiirrot ovat harvoin tarpeen.

Karboplatiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiasia, johon on liittynyt serologisia lääketeen aiheuttamia vasta-aineita. Tämä tapahtuma voi johtaa kuolemaan.

Vuosia karboplatiinihoidon ja muiden solunsalpaajahoidojen jälkeen on raportoitu akuuttia promyelosyytileukemiasia ja myelodysplastista oireyhtymää (MDS) / akuuttia myelooista leukemiasia (AML).

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS)

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) on hengenvaarallinen hättäväikutus. Karboplatiinin käyttö on keskeytettävä heti, jos on mitään näyttöä mikroangiopaattisesta hemolyyttisestä anemiasta, kuten nopeasti laskevat hemoglobiiniarvot, johon liittyy samanaikainen trombosytopenia, seerumin bilirubiiniarvojen, seerumin kreatiniinin, veren ureatypen tai LDH:n nousu. Munuaisten vajaatoiminta ei välttämättä palaudu hoidon keskeydyttyä ja dialyysi voi olla tarpeen.

Allergiset reaktiot

Kuten muita platinapohjaisia lääkkeitä käytettäessä, allergisia reaktioita saattaa ilmetä (useimmiten perfuusion aikana), jolloin infuusio on keskeytettävä ja asianmukainen oireenmukainen hoito aloitettava. Kaikkien platinayhdisteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu ristireaktioita, jotka ovat joissain tapauksissa johtaneet kuolemaan (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Allergisten reaktioiden, mukaan lukien anafylaksian, vaara on suurempi potilailla, joille on aikaisemmin annettu platinaa sisältävää lääkettä.

Injektionpullon (5 ml, 15 ml ja 45 ml) tulppa sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen),

joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Munuaistoksisuus

Munuaisten vajaatoimintapotilailla karboplatiinin vaikutus hematopoieesiin on voimakkaampi ja pitkävaikutteisempi kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Tässä riskiryhmässä karboplatiinihoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

Nefrotoksisuutta saattaa esiintyä yleisemmin ja vakavampana potilailla, joiden munuaistoiminta on ollut heikentynyt jo ennen karboplatiinihoitoa. Ei tiedetä, voisiko riittävä nesteytys estää tämän vaikutuksen, mutta annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen on tarpeen, jos munuaistoimintaa mittaavat kokeet osoittavat merkittäviä muutoksia.

Munuaisten toimintakokeita on tehtävä säännöllisesti.

Neurotoksisuus

Ääreishermostotoksisuus (lähinnä parestesiat ja syväjännerefleksien heikkeneminen) on yleistä ja yleensä lievää, mutta sitä esiintyy useammin yli 65-vuotiailla potilailla ja/tai aiempaa sisplatiinihoitoa saaneilla potilailla.

Näköhäiriöt, mukaan lukien näön menetys, on raportoitu karboplatiini-injektion jälkeen käytettäessä annoksia, jotka ovat suurempia kuin munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille suositellut annokset. Näkökyky vaikuttaa palautuvan täysin tai merkittävässä määrin joidenkin viikkojen kuluessa näiden suurten annosten lopettamisesta.

Neurologisia tutkimuksia, esim. kuulon tarkistuksia, on tehtävä säännöllisesti. Neurotoksisuutta, esim. parestesiaa, heikentyneitä syväjännerefleksejä ja ototoksisuutta, esiintyy useammin ja vakava-asteisempaan vanhuksilla ja sellaisilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sisplatiinia.

Palautuva posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS)

Palautuvan posteriorisen leukoenkefalopatiaoireyhtymän tapauksia on raportoitu potilailla, jotka saavat karboplatiinia yhdistelmäkemoterapiassa. RPLS on harvinainen, palautuva (hoidon keskeyttämisen jälkeen), nopeasti etenevä neurologinen tila, johon voi liittyä epileptinen kohtaus, kohonnut verenpaine, päänsärky, sekavuus, sokeus ja muita näköhäiriöitä ja neurologisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). RPLS:n diagnoosi perustuu aivojen kuvauksella, mieluiten magneettikuvauksella saatuaan vahvistukseen.

Ruoansulatuselimistö

Fenytoiinin imeytyminen ruoansulatuskanavasta voi heikentyä kemoterapian aikana. Sen vuoksi fenytoiinin pitoisuus seerumissa on tarkastettava säännöllisesti karboplatiinihoidon aikana, jotta kouristusoireet voidaan estää nopealla fenytoiiniannoksen muutoksella. Hoidon jälkeen fenytoiinin annos on säädettävä uudelleen tarpeen mukaan.

Maksan veno-okklusiivinen sairaus

Maksan veno-okklusiivista sairautta (maksalaskimoita umpeuttavaa maksasairautta) on raportoitu, ja osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Potilaita on seurattava maksan toiminnan poikkeavuuden ja portahypertension merkkien ja oireiden varalta, mikäli ne eivät selvästi johdu maksan etäispesäkkeistä.

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Markkinoille saattamisen jälkeisen kokemuksen mukaan tuumorilyysioireyhtymää (TLS) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet karboplatiinia yksin tai yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa. Potilaita, joilla on esimerkiksi suuren jakautumisnopeuden tai tuumoritaakan tai merkittävän solunsalpaajaherkkyyden vuoksi korkea riski sairastua tuumorilyysioireyhtymään, on seurattava huolellisesti ja heidän kohdallaan on ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin.

Geriatrinen käyttö

Tutkimuksissa, joissa on käytetty karboplatiinin ja syklofosfamidin yhdistelmähoitoa, iäkkäille karboplatiinia saaville potilaille kehittyi todennäköisemmin vaikea-asteinen trombosytopenia kuin

nuoremmille potilaille. Koska munuaisten toiminta heikkenee usein iäkkäillä potilailla, munuaisten toiminta on otettava huomioon annosta määritettäessä (ks. kohta 4.2).

Muuta

Kuulohäiriöitä on raportoitu karboplatiinihoidon aikana. Ototoksisuus voi tehostua lapsilla. Tapauksia, joissa kuulon menetys on tapahtunut viiveellä, on raportoitu lapsipotilailla. Pitkäaikainen audiometrinen seuranta on suositeltavaa tässä potilasryhmässä. Elävien tai elävien, heikennettyjen rokotteiden antaminen potilaille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt sytostaattien, kuten karboplatiinin, vuoksi voi aiheuttaa vakavia tai hengenvaarallisia infektioita. Elävien rokotteiden antamista on vältettävä karboplatiinia saavilla potilailla. Tapettuja tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa, mutta rokotteiden vaste saattaa olla tavallista heikompi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Jos karboplatiinia käytetään yhdessä myelosuppressanttien kanssa, karboplatiinin ja/tai toisen lääkkeen vaikutus luuytimeen voi kasvaa.

Kasvainsairauksien hoidossa antikoagulanttien käyttö on yleistä, sillä kasvainsairauden lisäävät veritulppien riskiä. Sairauden yhteydessä ilmenevän, yksilöllisesti vaihtelevan koagulaatiotaipumuksen sekä suun kautta otettavien antikoagulanttien ja syöpälääkkeiden välisten yhteisvaikutusten vuoksi INR-arvoja on seurattava tavallista tiheämmin, jos potilasta päätetään hoitaa suun kautta otettavilla antikoagulanteilla.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

- Keltakuumerokote: kuolemaan johtavan yleistyneen rokotetaudin riski (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

- Elävät, heikennetyt rokotteet (paitsi keltakuume): systeemisen, mahdollisesti hengenvaarallisen taudin riski. Riski on erityisen suuri potilailla, joiden immuunijärjestelmä on jo heikentynyt perussairauden takia. Inaktivoitua rokotetta on käytettävä mahdollisuuksien mukaan (polio).

- Fenytoiini, fosfenytoiini: Kouristusten pahentumisen riski sytostaatin heikentäessä fenytoiinin imeytymistä, tai sytostaatin toksisuuden lisääntyminen tai vaikutuksen heikkeneminen fenytoiinin lisätessä maksan aineenvaihduntaa.

Samanaikaisessa käytössä huomioitava

- Siklosporiini (ja yleistään takrolimuusi ja sirolimuusi): Liiallinen immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferaation riski

- Jos nefrotoksisia ja/tai ototoksia lääkkeitä (esimerkiksi aminoglykosideja tai loop-diureetteja) annetaan karboplatiinihoidon aikana, näiden lääkkeiden elimille haitalliset vaikutukset voivat lisääntyä. Yhteiskäyttö on huomioitava kumulatiivisen nefrotoksisuuden ja korvatoksisuuden vuoksi, etenkin aminoglykosidihoitoa saavien munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Kirjallisuudessa on kuvattu tapaus, jossa fenytoiinin ja karboplatiinin samanaikainen käyttö johti seerumin fenytoiinipitoisuuden laskuun, josta aiheutui toistuvia kouristuksia. Fenytoiinin annostusta piti lisätä.

Karboplatiinin ja kompleksin muodostajien samanaikaista käyttöä on vältettävä, koska se saattaa heikentää karboplatiinin antineoplastista tehoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ja kliinisessä käytössä dietyyliditiokarbamaatti ei kuitenkaan vaikuttanut karboplatiinin antineoplastiseen tehoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Karboplatiinin on epäilty aiheuttaneen vakavia syntymävikoja, kun sitä on käytetty raskauden aikana (ks. kohta 4.4). Karboplatiini voi olla geneettisesti vahingollista ja sillä on sikiötoksisia ja teratogeenisiä ominaisuuksia. Karboplatiinin on osoitettu olevan sikiötoksinen ja teratogeeninen rotalla (ks. kohta 5.3). Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Carboplatin Pfizer – valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Äidille on kerrottava syntymättömään lapseen kohdistuvasta vaarasta.

Imetys

Ei ole tiedossa kulkeutuuko karboplatiini ihmisen rintamaitoon. Imettäminen on keskeytettävä Carboplatin Pfizer -valmisteen käytön ajaksi karboplatiinista aiheutuvan vakavien haittavaikutusvaaran vuoksi.

Hedelmällisyys

Antineoplastista hoitoa saavilla potilailla voi ilmetä sukurauhasten suppressiota, josta seuraa amenorrea tai atsoospermia, ja karboplatiinihoitoa saavia potilaita tulee varoittaa tästä mahdollisesta haitasta. Vaikkei karboplatiinin käytön yhteydessä ole ilmoitettu hedelmällisyyden heikentymistä, muiden platinaa sisältävien aineiden osalta sellaista on ilmoitettu. Vaikutukset näyttävät olevan yhteydessä annokseen ja hoidon pituuteen, ja ne saattavat olla peruuttamattomia. Koska karboplatiini voi aiheuttaa pysyvän hedelmättömyyden, miehiä myös neuvotaan harkitsemaan sperman varastointia ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

Syöpälääkkeitä käytetään yleisesti usean lääkkeen yhdistelmähoitona, jolloin kivesten ja munasarjojen toiminnan heikentymisen vaikeusasteen ennustaminen on hankalaa ja yksittäisten lääkeaineiden vaikutusten arviointi vaikeaa.

Sukukypsien miesten, joita hoidetaan karboplatiinilla, ei pidä siittää lasta hoitojakson aikana ja vielä kuuden kuukauden aikana hoitojakson loppumisesta. Ehkäisyn käyttäminen tai pidättäytyminen seksistä on suositeltavaa. Jos raskaus alkaa hoitojakson aikana, on haettava perinnöllisyysneuvontaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Karboplatiinin vaikututusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Karboplatiini voi kuitenkin aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua näköhäiriöitä ja ototoksisuutta ja vaikuttaa näin epäsuorasti ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, joten potilaita on varoitettava näiden seurausten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu 1 893:n karboplatiinimonoterapiaa saaneen potilaan kumulatiivisiin tietoihin ja markkinoille tulon jälkeen kertyneeseen kokemukseen.

Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRAn elinjärjestelmäluokkien mukaan, ja niiden yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA-termi
Infektiot	Yleinen	Infektiot*
	Tuntematon	Keuhkokuume

Neoplasmat, hyvän- ja pahanlaatuiset ja epäspesifiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Hoitoon liittyvä sekundaarinen maligniteetti
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia
	Yleinen	Verenvuoto*
	Tuntematon	Luuytimen vajaatoiminta, kuumeinen neutropenia, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, hemolyyttinen anemia
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys, anafylaktistyyppiset reaktiot
	Harvinainen	Angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Nestehukka, ruokahaluttomuus, hyponatremia, tuumorilyysioireyhtymä
Hermosto	Yleinen	Perifeerinen neuropatia, parestesiat, syväjännerefleksien heikkeneminen, aistihäiriöt, makuaistin häiriöt
	Tuntematon	Aivoverisuonitapahtumat*, enkefalopatia, palautuva posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS)
Silmät	Yleinen	Näköhäiriöt, harvoissa tapauksissa näön menetys
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Ototoksisuus
Sydän	Yleinen	Sydän- ja verisuonielimistön häiriöt*
	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta*, Kounisin oireyhtymä (vasospastinen allerginen angina)
Verisuonisto	Tuntematon	Embolia*, hypertensio, hypotensio, veno-okklusiivinen sairaus (kuolemaan johtava)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengitystiesairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus, bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Yleinen	Ripuli, ummetus, limakalvo-oireet
	Tuntematon	Suutulehdus, haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Hiustenlähtö, iho-oireet
	Tuntematon	Nokkosihottuma, ihottumat, punoitus, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Urogenitaaliset häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Voimattomuus
	Tuntematon	Pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan reaktiot, pistoskohdan ekstravasaatio, pistoskohdan punoitus, huonovointisuus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kreatiniinipuhdistuman pieneneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, alkaliinifosfataasiarvon nousu, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, veren natriumpitoisuuden pieneneminen, veren kalsiumpitoisuuden pieneneminen, veren magnesiumpitoisuuden pieneneminen
	Yleinen	Veren bilirubiiniarvojen nousu, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, veren virtsahappopitoisuuden suureneminen

* Hengenvaarallinen < 1 %:ssa tapauksista; hengenvaarallisia kardiovaskulaarisia tapahtumia

< 1 %:ssa tapauksista, mukaan lukien sydämen vajaatoiminta, embolia ja aivoverisuonitapahtumat.

Veri ja imukudos

Luuydinsuppressio on karboplatiinin annosta rajoittava toksisuus. Potilailla, joilla lähtöarvot ovat normaalit, trombosytopenia, jossa verihiutalemäärä on alle 50 000 solua/mm³, ilmenee 25 %:lla potilaista, neutrosytopenia, jossa granulosityttimäärä on alle 1 000 solua/mm³, ilmenee 18 %:lla potilaista ja leukopenia, jossa valkosolujen määrä on alle 2 000 solua/mm³, ilmenee 14 %:lla potilaista. Alin lukema esiintyy yleensä päivänä 21. Luuydinsuppressio voi pahentua, jos karboplatiinia käytetään yhdessä muiden myelosuppressiivisten yhdisteiden tai hoitomuotojen kanssa.

Verihiutaleiden ja valkosolujen määrä palautuu yleensä perustasolle 28 päivässä.

Verihiutaleiden ja määrän palautuminen kestää joskus niinkin kauan kuin 35 päivää ja valkosolujen määrän palautuminen 42 päivää. Tällaisissa tapauksissa karboplatiinihoitoa ei pidä antaa ennen kuin verihiutaleiden määrä on $\geq 100\,000$ solua/mm³ ja valkosolujen määrä $\geq 4\,000$ solua/mm³.

Luuytimen toiminta heikkenee voimakkaammin ja pidempään potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, jotka ovat saaneet aikaisemmin intensiivistä hoitoa, etenkin potilailla, joita on aiemmin hoidettu sisplatiinilla, ja potilailla joilla on heikentynyt yleiskunto tai jotka ovat yli 65-vuotiaita ilman näitä riskitekijöitä. Potilailla, joiden yleinen suosituskyky on heikko, myös leukopenia ja trombosytopenia ovat lisääntyneet.

Kun karboplatiinia käytetään suositeltujen annosteluohjeiden mukaisesti, luuytimen toimintahäiriöt ovat yleensä palautuvia eivätkä ne lisäänty.

Vaikkakin nämä vaikutukset ovat yleensä korjaantuvia, niistä on seurannut tulehduksellisia komplikaatioita 4 %:lla ja verenvuotokomplikaatioita 5 %:lla karboplatiinihoitoa saaneista potilaista. Komplikaatiot ovat johtaneet kuolemaan alle 1 %:ssa tapauksista.

Anemia, jossa hemoglobiiniarvot ovat alle 80 g/l, on todettu 15 %:lla potilaista, joiden lähtöarvot ovat olleet normaalit. Anemian esiintyvyys lisääntyy, kun altistus karboplatiinille lisääntyy.

Poikkeustapauksissa punasolujen korvaaminen voi olla välttämätöntä.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Akuutteja sekundaarisia maligniteettia on raportoitu karboplatiinia sisältävien sytostaattiyhdistelmähoitojen jälkeen.

Joissain tapauksissa karboplatiinia sisältävien sytostaattiyhdistelmähoitojen jälkeen on raportoitu myelodysplastisia oireyhtymiä ja akuuttia myelooista leukemiaa. Akuuttia promyelosyyttistä leukemiaa on ilmoitettu erittäin harvoissa tapauksissa.

Immuunijärjestelmä

Anafylaktistyyppisiä reaktioita, jotka voivat toisinaan johtaa potilaan kuolemaan, saattaa esiintyä muutamien minuuttien kuluessa valmisteiden antamisen jälkeen: kasvojen turvotus, hengenahdistus, takykardia, matala verenpaine, nokkosihottuma, anafylaktinen sokki, bronkospasmi, angioedeema.

Näitä reaktioita voi lievittää antihistamiinilla, adrenaliinilla ja/tai glukokortikoideilla. Nämä reaktiot ovat samankaltaisia kuin muiden platinaa sisältävien yhdistelmien aiheuttamat, ja ne saattavat alkaa muutamassa minuutissa. Allergisten reaktioiden esiintyminen voi lisääntyä platinahoitokertojen myötä ja myös ristiinallistumista muille platinayhdisteille on raportoitu. Allergisia reaktioita on kuitenkin esiintynyt jo ensimmäisen karboplatiinihoidon jälkeen. Potilaita tulee seurata huolella mahdollisten allergiareaktioiden varalta ja hoitaa asianmukaisesti.

Hermosto

Perifeeristä neuropatiaa (lähinnä parestesiaa ja syväjännerefleksien heikkenemistä) on esiintynyt 4 %:lla karboplatiinia saaneista potilaista. Riski vaikuttaa olevan muita suurempi yli 65-vuotiailla

potilailla sekä potilailla, joita on hoidettu aiemmin sisplatiinilla tai joiden karboplatiinihoito on pitkäkestoista.

Sisplatiinihoidon aiheuttama parestesia voi joskus pahentua karboplatiinilääkityksen vuoksi.

Kliinisesti merkittäviä tuntohäiriöitä (näköhäiriöitä ja makumuutoksia) on esiintynyt 1 %:lla potilaista.

Neurologisten hättävien vaikutusten yleinen esiintymistiheys näyttää kasvavan potilailla, jotka saavat karboplatiini-injektion yhdistelmähoitona. Tämä voi liittyä myös pidempään kumulatiiviseen altistumiseen.

Antiemettisestä hoidosta johtuvia keskushermosto-oireita on raportoitu harvoin.

Silmät

Näköhermoston tulehdusta, johon liittyy näköhäiriöitä, mukaan lukien sokeutta, on raportoitu yleisesti. Tämä liittyy tavallisesti suureen hoitoannokseen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Kuulo ja tasapainoelin

Kuulohäiriöitä puhealueen ulkopuolella, joihin kuului kuulon heikentyminen korkean taajuuden alueella (4 000–8 000 Hz), havaittiin sarjassa audiometrisiä tutkimuksia 15 %:lla potilaista. Hyvin harvinaisia huonokuuloisuustapauksia on raportoitu.

Myös tinnitusta on raportoitu yleisesti.

Jos sisplatiini on jo vaurioittanut potilaan kuuloelimiä, karboplatiinihoito voi joskus pahentaa kuulovaurioita edelleen. Kliinisesti merkittävää kuulontarkkuuden alentumista on todettu lapsilla, jotka ovat saaneet suosituksia suurempia karboplatiiniannoksia yhdessä muiden ototoksisten lääkkeiden kanssa.

Ruoansulatuselimistö

Oksentelua ilmenee 65 %:lla potilaista, ja kolmasosassa tapauksista oksentelu on vakavaa. Pahoinvointia esiintyy lisäksi 15 %:lla potilaista. Aiemmin hoidetut potilaat (erityisesti potilaat, joita on hoidettu aiemmin sisplatiinilla) vaikuttavat olevan muita alttiimpia oksentelulle. Oksentelu alkoi noin kuusi tuntia karboplatiinin annon jälkeen. Se kesti suhteellisen vähän aikaa ja loppui tavallisesti 24 tunnin kuluessa. Oksentelua näyttää esiintyvän aikaisemmin hoidetuilla potilailla, erityisesti sisplatiinia saaneilla potilailla. Oksentelu on todennäköisempää, kun karboplatiini-injektio annetaan yhdessä muiden emetogeenisten yhdisteiden kanssa. Pahoinvointia ja oksentelua voidaan yleensä hoitaa antiemeettisillä lääkkeillä. Usein oireet voidaan välttää, mikäli lääkitys annetaan jo etukäteen.

Muita ruoansulatuselimistöön liittyviä haittoja olivat kipu 8 %:lla potilaista, ripuli sekä ummetus 6 %:lla potilaista.

Joissakin tapauksissa on ilmennyt oksentelua, jota ei ole saatu hillittyä lääkityksellä.

Maksa ja sappi

Maksan toiminnan muutoksia havaittiin potilailla, joiden lähtöarvot olivat normaalit. Tällaisia muutoksia olivat muun muassa kokonaisbilirubiinin kohoaminen 5 %:lla potilaista, ASAT-arvon kohoaminen 15 % potilaista ja alkaliinifosfataasiarvon nousu 24 %:lla potilaista. Muutokset olivat yleensä lieviä ja korjautuivat noin puolella potilaista.

Maksaentsyymien nousu (esim. alkaliinifosfataasin ja aspartaattiaminotransferaasin) suositeltuja karboplatiiniannoksia käytettäessä oli yleensä palautuvaa ja sitä ei voitu selkeästi yhdistää pahanlaatuisuuteen. Nämä muutokset laboratoriotuloksissa eivät kuitenkaan johtaneet hoidon lopettamiseen yhdenkään potilaan kohdalla.

Äkillinen maksasolunekroosi suuren karboplatiiniannoksen jälkeen Pienessä potilasjoukossa esiintyi

maksan toiminta-arvojen hälyttävää nousua hyvin suurten karboplatiiniannosten ja autologisten luuydinsiirteiden jälkeen.

Munuaiset ja virtsatiet

Tavanomaisia annoksia käytettäessä poikkeavan munuaistoiminnan kehittyminen on ollut harvinaista vaikka karboplatiinia on annettu ilman laajamittaista nesteytystä ja/tai tehostettua diureesia. Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista ilmenee 6 %:lla potilaista, veren ureatypipitoisuuden suurenemista 14 %:lla ja virtsahappopitoisuuden suurenemista 5 %:lla potilaista. Nämä tapahtumat ovat yleensä lieviä ja korjautuvat noin puolella potilaista. Kreatiniinipuhdistuma on osoittautunut herkimmäksi munuaistoiminnoksi karboplatiini-injektiohoitoa saavilla potilailla. Kreatiniinipuhdistuma pieneni karboplatiinihoidon aikana kahdellakymmenellä prosentilla (27 %) potilaista, joiden puhdistuma-arvo oli lähtötilanteessa vähintään 60 ml/min. Hyperurikemia – seerumin virtsahapon kohonnut pitoisuus saadaan tehokkaasti vähenemään allopurinolilla.

Munuaisten toimintahäiriöt olivat yleisempiä ja voimakkaampia heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien potilaiden kohdalla kuin niillä potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Munuaistoiminnan heikkeneminen on todennäköisempää potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt sisplatiinihoidosta johtuvaa nefrotoksisuutta.

Ei ole vielä varmaa, voidaanko elinlääkitysten paheneminen estää nesteytyksen avulla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 60–30 ml/min), karboplatiiniannosta on pienennettävä GFR:n pienenemisen mukaisesti tai lääkkeen anto on lopetettava (ks. kohta 4.2). Karboplatiinin käyttö on vasta-aiheista, kun GFR on < 30 ml/min.

Sydän

Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu kardiovaskulaarisia tapahtumia (sydämen vajaatoiminta, embolia) sekä aivoverisuonitapahtumia.

Tutkimukset

Seerumin natriumpitoisuus pieneni 29 %:lla, kaliumpitoisuus 20 %:lla, kalsiumpitoisuus 22 %:lla ja magnesiumpitoisuus 29 %:lla potilaista. Etenkin varhaisvaiheen hyponatremiaa on raportoitu. Elektrolyyttien väheneminen on vähäistä eikä siihen tavallisesti liity kliinisiä oireita.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Injektiokohdan reaktioita (polte, kipu, punoitus, turvotus, nokkosihottuma, nekroosi ekstravasaation yhteydessä) on raportoitu.

Kuumetta ja vilunväristyksiä sekä limakalvotulehdusta on ilmennyt joissain tapauksissa.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa karboplatiinilla on ilmennyt sikiötoksisia ja teratogeenisiä ominaisuuksia. Soluviljelmässä ilmeni mutageenisuutta ja kromosomipoikkeamia. Näiden havaintojen perusteella karboplatiinilla on jossakin määrin karsinogeenisiä ominaisuuksia.

Keuhkofibroosia on raportoitu ja sen on ilmennyt rinnassa olevana ahtauden tunteena ja hengenahdistuksena. Tämä vaihtoehto tulee ottaa huomioon, jos keuhkoperäinen yliherkkyys on pois suljettu (ks. Immuni järjestelmä edellä.)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Hengenvaarallisia hematologisia haittavaikutuksia, kuten granulositytopeniaa, trombositytopeniaa ja anemiaa on havaittu laskimonsisäisesti annetulla karboplatiiniannoksella 1600 mg /m² per hoitojakso.

Granulosyyttien, verihiutaleiden ja hemoglobiinin alimpia arvoja havaittiin päivien 9-25 välillä, keskiarvo oli päivien 12-17 välillä. Granulosyytit olivat palautuneet tasolle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ 8–14 päivässä (mediaani 11 päivää) ja verihiutaleet tasolle $\geq 25 \times 10^9/l$ 3–8 päivässä (mediaani 7 päivää).

Myös seuraavia ei-hematologisia haittavaikutuksia esiintyi:
munuaisten toimintahäiriöitä, jolloin GFR pieneni 50 %:a, neuropatioita, ototoksisuutta, hyperbilirubinemiaa, limakalvojen tulehduksia, ripulia, pahoinvointia ja oksentelua sekä päänsärkyä, ihon punoitusta ja vakavia tulehduksia ja hiustenlähtöä. Kuulohäiriöt olivat yleensä ohimeneviä ja palautuvia.

Erityistä vastalääkettä karboplatiinille ei ole. Yliannostuksen odotetut komplikaatiot liittyvät luuydinsuppressioon sekä maksan, munuaisten ja kuulon heikkenemiseen. Suositeltua suurempien karboplatiini-injektioannosten käyttäminen on yhdistetty näön menetykseen (ks. kohta 4.4). Luuytimensiirtoa ja verensiirtoa (verihiutaleet, veri) voidaan käyttää hematologisten haittavaikutusten hoitoon. Myös munuais- ja maksatoiminnan häiriöt saattavat vaatia tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, ATC-koodi: L01XA02

Karboplatiinilla on antineoplastisia ja solumyrkyllisiä vaikutuksia.

Sen solumyrkyllinen vaikutus perustuu platinan ristäkkäissitoutumiseen DNA:n yksöis- ja kaksoiskierteissä ja DNA:n jakautumisen estymiseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Karboplatiini ei itsessään sitoudu, vaan sen platinaa sisältävät pilkkoutumistuotteet sitoutuvat plasmaproteiineihin. Neljä tuntia infuusion jälkeen platinaa sitoutuu plasman proteiineihin 24 % annoksesta ja 24 tunnin kuluttua 87 %.

Eliminaatio

Laskimonsisäisen annoksen jälkeen huippupitoisuus plasmassa ja muuttumattoman aineen AUC-arvon (pitoisuusaiakäyrän alla oleva alue), suodattava platina ja platinan kokonaispitoisuus ovat lineaarisia ja riippuvat annetusta karboplatiiniannoksesta.

Lyhyen (< 1 tunti) laskimonsisäisen karboplatiini-infuusion jälkeen plasmataso laskee kaksivaiheisesti ja eksponentiaalisesti.

Muuttumattoman karboplatiinin ja suodattuvan platinan $t_{1/2 \alpha}$ on 90 minuuttia ja platinan $t_{1/2 \beta}$ on 6 tuntia ja platinan $t_{1/2 \beta}$ on 24–40 tuntia.

Platinan kerääntymistä plasmaan ei ole havaittu, kun karboplatiinia on annettu toistuvasti viitenä päivänä lyhytkestoisena laskimonsisäisenä infuusiona. Ensimmäisenä päivänä farmakokineettiset parametrit ovat lähes samanlaiset kuin päivinä 2–5.

Karboplatiini erittyy ensisijaisesti virtsaan. Virtsaan erittyy 60–80 % platina-annoksesta 24 tuntissa infuusion jälkeen.

Karboplatiinin kokonaispuhdistuma, munuaispuhdistuma ja suodattuvan platinan poistuminen virtsan mukana korreloivat kreatiniinin puhdistuman kanssa. Karboplatiinin eliminoituminen riippuu siis suuressa määrin GFR:stä.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla karboplatiiniannosta on siten pienennettävä puhdistuman heikkenemisestä riippuen. Tämä sen vuoksi, että myelosuppressanttinen vaikutus riippuu pitoisuuden aikakäyrän alle jäävästä suodattuvan platinan määrästä. (ks. kohta 4.2)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karboplatiinin on osoitettu olevan mutageeninen *in vitro* ja *in vivo*. Karboplatiinin karsinogeenistä vaikutusta ei ole tutkittu, mutta samankaltaisen vaikutusmekanismin omaavien aineiden on raportoitu olevan karsinogeenisiä. Karboplatiini on sikiötoksinen ja teratogeeninen rotilla. Kun rotille annettiin karboplatiinia organogeneesin aikana, luuston ja sisäelinten poikkeavuudet lisääntyivät.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Karboplatiinia ei pidä antaa annostelulaitteilla, ruiskuilla tai neuloilla, jotka sisältävät alumiinia, koska aineen antineoplastinen teho saattaa (teoriassa) heiketä.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Avatun injektiopullon kesto aika

Injektiopullon tulpan lävistämisen jälkeen laimentamattoman Carboplatin Pfizer -infuusiokonsentraatin on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 14 vuorokautta 2–8 °C:ssa valolta suojassa.

Mikrobiologiselta kannalta konsentraatti tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Ellei näin tapahdu, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei avaamista/tulpan lävistämistä ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Kestoaika käyttökuntoon saattamisen/laimentamisen jälkeen

Carboplatin Pfizer 10 mg/ml -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, voidaan laimentaa 5 % (50 mg/ml) glukoosiliuoksella. Liuos annetaan laskimonsisäisenä infuusiona. 0,2 mg/ml ja 3,5 mg/ml pitoisuuteen laimennettujen liuosten on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiileina 56 vuorokauden ajan säilytettynä PVC:tä sisältämättömissä (polyolefiini) infuusiopusseissa 2–8 °C:ssa valolta suojassa.

Carboplatin Pfizer 10 mg/ml -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, voidaan laimentaa 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella. Liuos annetaan laskimonsisäisenä infuusiona. Infuusioliuos säilyy kemiallisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C:ssa ja 8 tunnin ajan 22 °C:ssa säilytettynä.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu liuos tulisi kuitenkin käyttää välittömästi. Ellei näin tapahdu, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei injektiopullon avaamista/tulpan lävistämistä ja laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Liuos ei sisällä säilytysaineita. Käyttämättä jäänyt liuos kirkkaissa lasisissa injektiopulloissa tai Onco-Tain -suojatuissa injektiopulloissa on hävitettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle. Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Carboplatin Pfizer 10 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten on pakattu lasisiin (tyyppi I) injektiopulloihin, joissa on luonnonkumi- tai butyylikumikorkit.

Injektiopullot sisältävät

- 1 x 5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten
- 10 x 5 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten
- 1 x 15 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten
- 10 x 15 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten
- 1 x 45 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten
- 10 x 45 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten
- 1 x 60 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten
- 10 x 60 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Injektiopullot voivat olla suojattu ONCO-TAIN –suojuksilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset valmisteet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta ennen antoa, aina kun liuos ja säiliö sen sallivat. Jos hiukkasia havaitaan, ravista ja tarkista uudelleen. Injektiopulloja, joissa on näkyviä hiukkasia, ei saa käyttää.

Carboplatin Pfizer -infuusiokonsentraatti, liuosta varten, voidaan jatkolaimentaa 5 % (50 mg/ml) glukoosiliuoksella tai 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella lopulliseen pitoisuuteen 0,2–3,5 mg/ml. Tavallisesti laskettu annos karboplatiinia laimennetaan infuusionesteellä 500 ml:n tilavuuteen. Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Ohjeet antineoplastisten aineiden turvalliseen käsittelyyn ja hävittämiseen:

1. Koulutetun henkilön tulee valmistaa infuusioliuos aseptisissä olosuhteissa.
2. Valmiste laimennetaan erityistyötilassa.
3. Suojakäsineitä tulee käyttää.
4. On varottava, että lääkevalmistetta ei joudu vahingossa silmiin. Jos ainetta kuitenkin joutuu

silmiin, silmät on huuhdeltava runsaalla vedellä ja/tai 0,9% natriumkloridiliuoksella.

5. Raskaana olevien henkilöiden ei pidä käsitellä sytotoksisia aineita.
6. Kaikki sytotoksisten lääkevalmisteiden valmistuksessa ja/tai laimennuksessa käytetyt välineet (ruiskut, neulat jne.) on hävitettävä asianmukaista varovaisuutta noudattaen. Käyttämätön liuos ja jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
7. Pöytäpinnat tulee suojata kertakäyttöisellä, muovitetulla imupaperilla.
8. Kaikkien ruiskujen ja letkustojen tulee olla Luer-Lock-liittimillä varustettuja. Suurilumenisia neuloja suositellaan paineen ja mahdollisen aerosolinmuodostuksen minimoimiseksi. Aerosolin muodostumista voidaan vähentää myös käyttämällä ilmastointineuloja.

Käyttämättä jäänyt lääkevalmiste tai jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Pfizer PFE Finland Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTELUVAN NUMERO

17614

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. tammikuuta 2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. lokakuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.6.2017