

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carboplatin Accord 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia sisältää 10 mg karboplatiinia.

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg karboplatiinia.

Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg karboplatiinia.

Yksi 45 ml:n injektiopullo sisältää 450 mg karboplatiinia.

Yksi 60 ml:n injektiopullo sisältää 600 mg karboplatiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, väritön tai hieman vaaleankeltainen liuos, joka ei sisällä hiukkasia.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Carboplatin on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

1. Pitkälle edennyt epiteliaalinen munasarjasyöpä
  - (a) ensilinjan hoitona
  - (b) toisen linjan hoitona, kun muut hoidot eivät ole tehonneet
2. Pienisoluinen keuhkosyöpä

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annos ja antotapa:

Carboplatin-valmistetta saa käyttää vain laskimonsisäisesti. Suositeltu Carboplatin-annos aiemmin hoitamattomilla aikuispotilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia (kreatiniinipuhdistuma > 60 ml/min), on 400 mg/m<sup>2</sup> 15–60 minuuttia kestäväenä kertainfuusiona laskimoon. Annos voidaan vaihtoehtoisesti määrittää alla esitetyn Calvertin kaavan avulla:

Annos (mg) = AUC-tavoitearvo (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

<b>Annos (mg) = AUC-tavoitearvo (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]</b>		
<b>AUC-tavoitearvo</b>	<b>Suunniteltu solunsalpaajahoito</b>	<b>Potilaan hoitotilanne</b>
5-7 mg/ml x min	Karboplatiini yksinään	Ei aiempaa hoitoa
4-6 mg/ml x min	Karboplatiini yksinään	Saanut aiempaa hoitoa
4-6 mg/ml x min	Karboplatiini ja syklofosfamidi	Ei aiempaa hoitoa

Huom. Calvertin kaavaa käytettäessä karboplatiinin kokonaisannoksen laskemiseen käytetty yksikkö on mg, ei mg/m<sup>2</sup>.

Hoitoa ei saa toistaa ennen kuin edellisestä karboplatiinihoitoksesta on kulunut neljä viikkoa ja/tai kunnes potilaan neutrofiiliarvo on vähintään 2,0 x 10<sup>9</sup>/l ja trombosyyttiarvo vähintään 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Aloitusannosta on pienennettävä 20–25 %, jos potilaalla on riskitekijöitä, esim. aiempi myelosuppressiivinen hoito ja heikko yleinen suorituskyky (ECOG-Zubrod 2–4 tai Karnofsky < 80).

Alimpien veriarvojen viikoittainen määrittely on suositeltavaa ensimmäisen karboplatiinihoitoksesta aikana myöhempien hoitokausien annosmuutoksia varten.

Karboplatiinia valmisteltaessa ja annettaessa ei saa käyttää alumiinia sisältäviä neuloja eikä infuusiovälineitä. Alumiini reagoi karboplatiinin kanssa ja aiheuttaa saostumista ja/tai karboplatiinin tehon heikkenemistä.

Vaarallisia aineita koskevia turvatoimia on noudatettava käyttövalmiiksi saattamisen ja annon aikana. Käyttövalmiiksi saattajalla on oltava turvallista käyttöä koskeva koulutus, ja hänen on käytettävä suojausvälineitä, kasvomaskia ja suojavaatteita.

**Munuaisten vajaatoiminta:** Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden karboplatiiniannosta on pienennettävä (ks. Calvertin kaava) ja veriarvoja ja munuaisten toimintaa seurattava.

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

Kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa	Aloitusannos (päivä 1)
41-59 ml/min	250 mg/m <sup>2</sup> i.v.
16-40 ml/min	200 mg/m <sup>2</sup> i.v.

Hoitosuosituksia ei voida antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on enintään 15 ml/min, sillä tietoa karboplatiinin käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole riittävästi.

Kaikki edellä kuvatut annostelusuositukset koskevat ensimmäistä hoitokautta. Myöhemmät annostukset määräytyvät potilaan toleranssin ja hyväksyttävän myelosuppression mukaan.

#### Yhdistelmähoito:

Karboplatiinin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden yhdistelmän optimaalinen käyttö edellyttää annoksen muuttamista käytettävän hoito-ohjelman ja -aikataulun mukaisesti.

#### Ikäkkäät potilaat:

Yli 65-vuotiailla potilailla karboplatiiniannos on mukautettava potilaan yleiskuntoon ensimmäisen hoitokauden ja sitä seuraavien hoitokausien aikana.

#### Pediatriset potilaat

Käytettävissä olevat tiedot eivät riitä annossuositusten antamiseen lapsipotilaille.

#### Laimennus ja käyttövalmiiksi saattaminen:

Valmiste tulee laimentaa ennen infuusiota, ks. kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Karboplatiinin on vasta-aiheineet:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jos potilailla on vaikea myelosuppressio.
- jos potilaalla on jo olemassa oleva vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min), paitsi jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty lääkärin ja potilaan mielestä on suurempi kuin siitä aiheutuvat riskit.  
(Annosta säätämällä voidaan käyttää lievässä munuaisten vajaatoiminnassa. Ks. kohta 4.2).
- jos potilaalla on verta vuotavia kasvaimia
- yhteiskäytössä keltakuumerokotteen kanssa (ks. kohta 4.5)
- jos potilaalla on aikaisemmin ollut vaikea yliherkkyys muille platinaa sisältäville yhdisteille.

Alumiiniosia, jotka saattavat joutua kosketuksiin karboplatiinin kanssa, ei saa käyttää karboplatiinin käyttövalmiiksi saattamiseen tai antoon.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Varoitukset:

##### *Myelosuppressio*

Karboplatiinihoitoon liittyvä myelosuppressio liittyy läheisesti lääkeaineen eliminoitumiseen munuaisten kautta. Siksi myelosuppressio, erityisesti trombosytopenia, saattaa olla vaikeampaa ja pitkäkestoisempaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai jotka saavat samanaikaisesti hoitoa muilla nefrotoksisilla lääkkeillä.

Toksisuuden ilmaantuvuus, vaikeusaste ja pitkittyminen on todennäköisesti suurempaa potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet laajamittaisia hoitoja sairauteensa käytettävällä lääkkeellä tai sisplatiinilla, joilla on huono suorituskyky tai jotka ovat iäkkäitä. Munuaisten toiminta-arvot on määritettävä ennen karboplatiinihoitoa, sen aikana sekä sen jälkeen. Näiden potilasryhmien karboplatiiniannostusta hoidon alussa on pienennettävä asianmukaisesti (ks. kohta 4.2) ja vaikutuksia on seurattava huolellisesti tiheään tehtävillä verikokeilla hoitajaksojen välillä. Luuydintä suppressoivat vaikutukset voivat olla additiivisia samanaikaisen kemoterapian luuydintä suppressoivien vaikutuksien kanssa.

Perifeeristä verenkuvaa (mukaan lukien verihiutaleet, valkosolut ja hemoglobiini) on seurattava hoidon aikana ja sen jälkeen. Yhdistelmähoito muiden luuydintä suppressoivien lääkeaineiden kanssa saattaa edellyttää annostuksen tai antoaikataulun muuttamista additiivisten vaikutusten pienentämiseksi.

Yleisesti ottaen karboplatiinihoitajaksoja ei saa toistaa useammin kuin neljän viikon välein, jotta varmistetaan, että verisoluarvot ovat normalisoituneet ja palautuneet tyydyttävälle tasolle.

Potilailla, joilla on vakava ja pitkäaikainen myelosuppressio, 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.

### *Allergiset reaktiot*

Kuten muidenkin platinapohjaisten lääkkeiden käytön yhteydessä, allergisia reaktioita saattaa esiintyä (useimmiten infuusion aikana), jolloin infuusio on keskeytettävä. Potilaiden tilaa on seurattava tarkkaan ja tällaiset reaktiot on hoidettava asianmukaisilla hoidoilla kuten antihistamiinilla, adrenaliinilla ja/tai glukokortikoideilla. Ristireaktioita, joskus kuolemaan johtavia, on raportoitu kaikkien platinayhdisteiden käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Injektiopullon korkki sisältää luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisen reaktion.

### *Munuaistoksisuus*

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

### *Varotoimet*

Karboplatiinia saa antaa vain solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Diagnostiikkaan ja hoitoon tarvittavien välineiden on oltava helposti saatavilla hoitotoimenpiteiden suorittamista ja mahdollisten komplikaatioiden hoitoa varten.

Perifeeristä verenkuvaa, munuaisten ja maksan toimintakokeita on seurattava tiheään. Verenkuvaa on määritettävä ennen karboplatiinihoidon aloittamista ja viikoittain sen jälkeen. Lääkkeen käyttö on lopetettava, jos havaitaan epänormaalia luuydinpressiota tai epänormaalia munuaisten tai maksan toimintaa.

### *Hematologinen toksisuus*

Leukopenia, neutropenia ja trombosytopenia ovat annoksesta riippuvia ja annosta rajoittavia toksisuuksia. Perifeeristä verenkuvaa on seurattava karboplatiinihoidon aikana. Verenkuvan seurannalla tarkkaillaan toksisuutta ja sen avulla voidaan määrittää hematologisten arvojen alin taso ja palautuminen sekä säätää myöhemmin annettavia annoksia. Keskimäärin arvot ovat alimmillaan 21 päivänä pelkkää karboplatiinia saavilla potilailla ja 15 päivänä karboplatiinia yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa saavilla potilailla. Yleisesti ottaen karboplatiinihoitojaksoja ei saa toistaa ennen kuin leukosyytti-, neutrofiili- ja trombosyytti-arvot ovat normalisoituneet. Ensimmäisen hoitojakson aikana verihiutalearvot ovat tavallisesti alimmillaan päivinä 14-21. Vielä enemmän arvot laskevat niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet laajamittaista myelosuppressiivista lääkkeitä. Valkosoluarvot ovat yleensä alimmillaan ensimmäisen hoitojakson päivinä 14-28. Jos valkosolujen taso laskee alle  $2,0 \times 10^9/l$  tai verihiutaletasoa alle  $100 \times 10^9/l$ , tulee harkita karboplatiinihoidon lykkäämistä siksi kunnes luuytimen ennalleen palautuminen on todettavissa. Palautumiseen kuluu noin 5-6 viikkoa. Verensiirrot saattavat olla tarpeen ja annosten pienentämistä suositellaan hoitoa jatkettaessa.

Anemiaa esiintyy yleisesti ja kumulatiivisena, ja se saattaa hyvin harvoissa tapauksissa vaatia verensiirtoa.

### *Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS)*

Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) on hengenvaarallinen haittavaikutus. Karboplatiinin anto on lopetettava välittömästi ensimmäisten mikroangiopaattiseen hemolyttiseen anemiaan viittaavien merkkien ilmaantuessa. Näitä voivat olla nopeasti laskeva hemoglobiini, johon liittyy trombosytopeniaa, tai seerumin bilirubiinin, seerumin kreatiniinin, veren ureatypen tai LDH:n nousu. Munuaisvauriot eivät välttämättä palaudu hoidon lopettamisen myötä, vaan dialyysihoito voi olla tarpeen.

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

Vuosia karboplatiinihoidon ja muiden solunsalpaajahoitojen jälkeen on raportoitu akuuttia promyelosyyttileukemiaa ja myelodysplastista oireyhtymää (MDS)/akuuttia myelooista leukemiaa (AML).

*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.

*Munuaistoksisuus*

Nefrotoksisuus voi olla vakavampaa ja sitä voi esiintyä useammin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ennen karboplatiinihoidon aloittamista. Tällä hetkellä ei ole selvää, ovatko nämä vaikutukset munuaisten toimintaan mahdollisesti vältettävissä sopivalla nesteytyshoidolla. Annosta on pienennettävä tai hoito keskeytettävä, jos munuaisten ja maksan toimintakokeessa esiintyy vakavia muutoksia. Munuaisten toiminnan heikkeneminen on todennäköisempää potilailla, joilla on aikaisemmin ollut sisplatiinihoidon aiheuttamaa nefrotoksisuutta.

*Neurologinen toksisuus*

Ääreishermostotoksisuus (lähinnä parestasiat ja jänneheijasteiden heikentyminen) on yleistä ja yleensä lievää, mutta sitä esiintyy useammin yli 65-vuotiailla potilailla ja/tai aiempaa sisplatiinihoitoa saaneilla potilailla. Seuranta ja neurologiset tutkimukset on suoritettava säännöllisin väliajoin.

Näköhäiriöitä (mukaan lukien näön menetystä) on raportoitu, kun karboplatiinia on käytetty suositeltua suuremmilla annoksilla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Näköhäiriöt näyttävät korjaantuvan kokonaan tai ainakin merkittävässä määrin viikkojen kuluessa näiden suurten annosten käytön lopettamisen jälkeen.

*Korjautuva posteriorinen leukoenkefalopatia (RPLS)*

Potilailla, jotka saavat karboplatiinia yhdistelmäkemoterapian osana, on ilmoitettu korjautuvaa posteriorista leukoenkefalopatiaa (RPLS). RPLS on harvinainen, nopeasti kehittyvä neurologinen tila, joka korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen. Siihen voi kuulua kouristuskohtauksia, hypertensiota, päänsärkyä, sekavuutta, näön menetystä ja muita näköhäiriöitä ja neurologisia häiriöitä (ks. kohta 4.8). RPLS-diagnoosi vahvistetaan aivojen kuvantamistutkimuksella, mieluiten magneettikuvauksella (MK).

*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.

Muuta

Karboplatiinihoidon aikana on ilmoitettu audiitiivisia vaikutuksia. Ototoxisuus saattaa olla tavallista huomattavampaa lapsilla ja se on todennäköisempää potilailla, joita on aikaisemmin hoidettu sisplatiinilla. Viivästynyttä kuulon menetystä on raportoitu pediatriisilla potilailla. Pitkäaikaista audiometristä kuulonseurantaa suositellaan tässä potilasryhmässä.

Elävien tai elävien heikennettyjen rokotteiden anto potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt kemoterapeuttisten aineiden (kuten karboplatiinin) käytön seurauksena saattaa aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Elävien rokotteiden antoa karboplatiinia saaville potilaille on vältettävä. Tapettuja tai inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste tällaisille rokotteille saattaa jäädä tavallista heikommaksi.

Carboplatin-valmisteen käyttövalmiiksi saattamisessa ja annossa ei saa käyttää alumiinia sisältäviä välineitä (ks. kohta 4.5).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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.

Syöpäpotilaiden tromboosiriski on suurentunut, joten antikoagulanttihoitoa annetaan usein. Jos potilaalle päätetään antaa oraalista antikoagulanttihoitoa, tavallista tiheämpi INR-arvon seuranta on tarpeen, sillä koagulaatiostatuksessa esiintyy huomattavaa yksilöllistä vaihtelua eri sairauksien yhteydessä ja oraalilla antikoagulantteilla saattaa myös olla yhteisvaikutuksia syöpälääkityksen kanssa.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista

Keltakuumerokote: kuolemaan johtavan yleistyneen ricketaudin 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 perussairaudesta. Inaktivoitua rokotetta on käytettävä mahdollisuuksien mukaan (polio).
- Fenytoiini, fosfenytoini: Kouristusten pahentumisen riski sytostaatin heikentäessä fenytoiinin imeytymistä, tai sytostaatin toksisuuden lisääntyminen tai vaikutuksen heikkeneminen fenytoiinin lisäessä maksan aineenvaihduntaa.

Samanaikaisessa käytössä huomioitava

- Siklosporiini (ja yleistäen takrolimuusi ja sirolimuusi): Liiallinen immunosuppressio, johon liittyy lymfoproliferaation riski.
- Samanaikainen hoito nefrotoksisilla tai ototoksisilla lääkkeillä, kuten aminoglykosideilla, vankomysiinillä, kapreomysiinillä ja diureeteilla, voi lisätä tai pahentaa toksisuutta erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mikä on seurausta karboplatiinihoidon aiheuttamista muutoksista munuaispuhdistumassa.
- Loop-diureetit: Karboplatiinin samanaikainen käyttö loop-diureettien kanssa on huomioitava kumulatiivisen nefrotoksisuuden ja ototoxisuuden vuoksi.

Annokset ja aikataulu karboplatiinin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden yhdistelmähoidossa on suunniteltava huolella, jotta voidaan minimoida haittavaikutukset.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Karboplatiini voi vaikuttaa haitallisesti sikiöön, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Karboplatiinilla on osoitettu olevan alkiotoksisia ja teratogeenisiä vaikutuksia rotilla, jotka saivat valmistetta organogeneesin aikana. Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia.

Karboplatiinin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Sekä karboplatiinia saaville miehille että naisille on kerrottava, että hoito voi vaikuttaa haitallisesti lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3). Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa ja käyttämään luotettavaa ehkäisymenetelmää ja kerrottava valmisteen mahdollisesti sikiölle aiheuttamasta vaarasta, jos karboplatiinia käyttävä nainen tulee raskaaksi. Karboplatiinia ei tule käyttää raskaana oleville naisille tai naisille, jotka saattavat tulla raskaaksi, elleivät potilaalle mahdollisesti aiheutuvat hyödyt ylitä sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö karboplatiini ihmisen rintamaitoon. Koska imetettävälle vauvalle aiheutuvien haittavaikutusten mahdollisuus on olemassa, imetys tulee keskeyttää äidin karboplatiinihoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Antineoplastista hoitoa saavilla potilailla voi ilmetä sukurauhasten suppressiota, josta seuraa amenorrea tai atsoospermia. Nämä vaikutukset näyttävät liittyvän annostukseen ja hoidon kestoon ja voivat olla peruuttamattomia. Kivesten tai munasarjojen toiminnan heikkenemisen ennustaminen on vaikeaa, sillä usein käytetään useiden antineoplastisten lääkeaineiden yhdistelmiä, mikä vaikeuttaa yksittäisten lääkeaineiden vaikutusten arviointia.

Hedelmällisessä iässä olevien miesten on syytä välttää lapsen siittämistä karboplatiinihoidon aikana ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen, sekä kysymään neuvoja sperman talteen ottamisesta ennen hoidon aloittamista, koska on olemassa mahdollisuus, että karboplatiinihoito aiheuttaa peruuttamatonta hedelmättömyyttä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta karboplatiini saattaa aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, näköhäiriöitä ja ototoksisuutta. Potilaita on sen vuoksi varoitettava näiden oireiden mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Raportoitujen haittavaikutusten esiintyvyys perustuu karboplatiini-injektiooliuosta ainoana lääkeaineena saaneiden 1893 potilaan kumulatiiviseen tietokantaan sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeiseen käyttökokemukseen.

Luettelo on esitetty elinjärjestelmittäin, MedDRA preferred term -termistön sekä esiintyvyyden mukaan seuraavia yleisyysluokkia käyttäen:

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 ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>MedDra-termi</b>
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Hoitoon liittyvä sekundaarinen maligniteetti
Infektiot	Yleinen	Infektiot*
	Tuntematon	Keuhkokuume
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia
	Yleinen	Verenvuoto*
	Tuntematon	Luuytimen vajaatoiminta, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä
	Harvinainen	Kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys, anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Nestehukka, anoreksia, tuumorilyysioireyhtymö
	Harvinainen	hyponatremia
Hermosto	Yleinen	Perifeerinen neuropatia, parestesiat, jänneheijasteiden heikentyminen, aistihäiriöt, makuaistin häiriö
	Tuntematon	Aivoverenkiertohäiriö**, korjautuva posteriorinen leukoencefalopatia (RPLS)
Silmät	Yleinen	Näköhäiriö (Harvinaisissa tapauksissa näön menetys)
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Ototoksisuus
Sydän	Yleinen	Kardiovaskulaarinen häiriö*
	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta*
Verisuonisto	Tuntematon	Embolia*, hypertensio, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengityselimiin liittyvä häiriö, interstitiaalinen keuhkosairaus, bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Yleinen	Ripuli, ummetus, limakalvo-oireet
	Tuntematon	Suutulehdus, haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Alopesia, iho-oireet
	Tuntematon	Nokkosihottuma, ihottuma, punoitus, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Tuki- ja liikuntaelinten sairaus
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Urogenitaalinen häiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Astenia
	Tuntematon	Pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan ekstravasaatio, pistoskohdan punoitus, huonovointisuus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kreatiinipuhdistuman pieneneminen, veren



		ureapitoisuuden suureneminen, AFOS-arvon suureneminen, ASAT-arvon suureneminen, poikkeavat maksan toimintakoetulokset, veren natriumpitoisuuden pieneneminen, veren kaliumpitoisuuden pieneneminen, veren kalsiumpitoisuuden pieneneminen, veren magnesiumpitoisuuden pieneneminen
	Yleinen	Veren bilirubiiniarvojen suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, veren virtsahappopitoisuuden suureneminen

\*Kuolemaan johtava < 1 %, kuolemaan johtaneita sydän- ja verisuonitapahtumia (< 1 %) olivat mm. sydämen vajaatoiminta, embolia ja aivoverenkiertohäiriö.

### Veri ja imukudos

Myelosuppressio on karboplatiini-injektion annosta rajoittava toksinen reaktio. Potilailla, joiden arvot lähtötilanteessa ovat normaalit, trombosytopeniaa (verihiutaleiden määrä alle 50 000/m<sup>3</sup>) esiintyy 25 %:lla potilaista, neutropeniaa (granulosyyttien määrä alle 1 000/m<sup>3</sup>) 18 %:lla potilaista ja leukopeniaa (valkosolunäärä alle 2 000/m<sup>3</sup>) 14 %:lla potilaista. Arvot ovat yleensä alimmillaan päivänä 21. Karboplatiini-infuusionesteen käyttö yhdessä muiden myelosuppressiivisten yhdisteiden tai hoitomuotojen kanssa voi pahentaa myelosuppressiota.

Myelotoksisuus on vaikeampaa aiemmin hoitoa saaneilla potilailla, etenkin sisplatiinihoitoa saaneilla ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Myös leukopenian ja trombosytopenian lisääntymistä on esiintynyt potilailla, joiden toimintakyky on heikentynyt. Nämä vaikutukset ovat yleensä palautuvia, mutta ne ovat kuitenkin johtaneet infektiokomplikaatioihin 4 %:lla ja verenvuotokomplikaatioihin 5 %:lla karboplatiinihoitoa saaneista potilaista. Komplikaatiot ovat johtaneet potilaan kuolemaan alle 1 %:lla potilaista.

Anemiaa (hemoglobiiniarvo alle 80 g/l) on havaittu 15 %:lla potilaista, joiden lähtöarvot olivat normaalit. Anemian ilmaantuvuus lisääntyy karboplatiinihoitoon liittyessä.

Myelosuppressio voi esiintyä vaikeampana ja pitkäkestoisempana potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, aiempi myelosuppressiivinen hoito, huono suorituskyky tai ikää yli 65 vuotta. Karboplatiinin monoterapiassa suurimmilla siedetyillä annoksilla esiintyy noin kolmanneksella potilaista trombosytopeniaa alimpien trombosyyttiarvojen ollessa alle 50 x 10<sup>9</sup>/l. Alimmat arvot mitataan yleensä päivinä 14-21 ja palautuminen tapahtuu 35 päivän sisällä hoidon aloittamisesta. Leukopeniaa esiintyy noin 20 %:lla potilaista ja alimmat arvot saavutetaan yleensä päivinä 14-28. Palautuminen on hitaampaa ja tapahtuu yleensä 42 päivän sisällä hoidon aloittamisesta. Neutropeniaa, jossa granulosyyttien määrä laskee alle 1 x 10<sup>9</sup>/l, esiintyy noin viidenneksellä potilaista. Hemoglobiinin laskua alle 95 g/l on havaittu 48 %:lla potilaista, joiden hemoglobiinin lähtöarvo oli normaali.

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

Akutteja sekundaarisia maligniteettia on raportoitu karboplatiinia sisältävien sytostaattiyhdistelmähoitojen jälkeen.

## **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

*Hyvin harvinaiset:* Keuhkofibroosi, jonka oireita ovat puristava tunne rinnassa sekä hengenahdistus. Tämä on otettava huomioon, jos keuhko-oireina ilmenevä yliherkkyys on suljettu pois (ks. jäljempänä oleva kohta Yleisoireet).

## **Ruoansulatuskanava**

Oksentelua esiintyy 65 %:lla potilaista, joista se on vaikeaa yhdellä kolmesta. Lisäksi esiintyy pahoinvointia 15 %:lla. Aiempaa hoitoa (etenkin sisplatiinia) saaneilla potilailla näyttää olevan enemmän taipumusta oksenteluun. Pahoinvointi ja oksentelu alkavat 6–12 tuntia karboplatiinin annon jälkeen. Vaikutukset häviävät yleensä 24 tunnin kuluessa hoidon päätyttyä, ja niitä voidaan yleensä lievittää tai ehkäistä pahoinvointilääkityksellä. Oksentelua esiintyy todennäköisemmin, kun karboplatiinia annetaan yhdessä muiden oksentelua aiheuttavien yhdisteiden kanssa.

Muita ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia olivat kipu (8 % potilaista) ja ripuli ja ummetus (6 % potilaista). Krampeja on myös raportoitu.

## **Hermosto**

Perifeeristä neuropatiaa (lähinnä parestesioita ja jänneheijasteiden heikkenemistä) esiintyi 4 %:lla karboplatiinia saaneista potilaista. Riski näytti olevan suurentunut yli 65-vuotiailla potilailla, aiempaa sisplatiinihoitoa saaneilla potilailla ja pitkäaikaista karboplatiinihoitoa saavilla potilailla.

Kliinisesti merkitseviä aistihäiriöitä (näköhäiriöitä ja makuaistin häiriöitä) esiintyi 1 %:lla potilaista.

Neurologisten haittavaikutusten kokonaisesiintyvyys näyttää olevan suurentunut karboplatiiniyhdistelmähoitoa saavilla potilailla. Tämä saattaa liittyä myös pidempään kumulatiiviseen altistukseen. Ennen hoitoa esiintynyt parestesia, etenkin sisplatiinista johtuva, voi jatkua tai pahentua karboplatiinihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

## **Silmät**

Näköhäiriöt, mukaan lukien sokeus, liittyy tavallisesti suureen hoitoannokseen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

## **Kuulo ja tasapainoelin**

*Hyvin yleiset:*

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.

*Yleiset:*

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.

## **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 %:lla potilaista ja alkaliinifosfataasiarvon nousu 24 %:lla potilaista. Muutokset olivat yleensä lieviä ja korjautuivat noin puolella potilaista.

Yksittäisillä potilailla, jotka saivat hyvin korkeita karboplatiiniannoksia ja joille oli tehty autologinen luuydinsiirto, havaittiin maksan toimintakoearvojen vaikea-asteista suurenemista.

Akuuttia fulminanttia maksasolunekroosia esiintyi joissain tapauksissa suurten karboplatiiniannosten jälkeen.

### **Munuaiset ja virtsatiet**

Tavanomaisia annoksia käytettäessä munuaistoiminnan häiriöt ovat olleet melko harvinaisia, vaikka karboplatiinia on annettu ilman runsasta nesteytystä ja/tai tehostettua diureesia. Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista esiintyy 6 %:lla potilaista, veren ureatyyppipitoisuuden suurenemista 14 %:lla ja veren virtsahappopitoisuuden suurenemista 5 %:lla potilaista. Vaikutukset ovat yleensä lieviä ja korjautuvia noin puolella potilaista. Kreatiniinipuhdistuma on osoittautunut herkinmäksi munuaistoiminnan mittariksi karboplatiinihoitoa saavilla potilailla. Kreatiniinipuhdistuma pienenee karboplatiini-injektiohoidon aikana 27 %:lla potilaista, joiden lähtöarvo on vähintään 60 ml/min. Munuaistoiminnan heikentyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on aikaisemmin esiintynyt sisplatiinihoidon aiheuttamaa munuaistoksisuutta.

*Hyvin yleiset:* Munuaistoksisuus ei yleensä rajoita annosta karboplatiinia saavilla potilailla eikä vaadi ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä kuten suurivolyymista nestehoitoa tai pakotettua diureesia.

*Yleiset:* Munuaistoiminnan heikkenemistä eli kreatiniinipuhdistuman alenemista alle 60 ml/min.

### **Immuunijärjestelmä**

Anafylaktistyyppisiä reaktioita, jotka voivat toisinaan johtaa potilaan kuolemaan, saattaa esiintyä muutamien minuuttien kuluessa valmisteen antamisen jälkeen: kasvojen turvotus, hengenahdistus, takykardia, matala verenpaine, nokkosihottuma, anafylaktinen sokki, bronkospasmi. Kuumetta ilman selvää syytä on myös raportoitu.

### **Iho ja ihonalainen kudus.**

Punoittavaa ihottumaa, kuumetta ja kutinaa on myös havaittu. Nämä olivat sisplatiinihoidon jälkeen havaittujen reaktioiden kaltaisia, mutta muutama tapaus ei liittynyt ristireaktiota.

### **Tutkimukset**

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

### **Sydän**

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

### **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

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

Kuumetta, vilunväristyksiä sekä limakalvotulehdusta on ilmennyt joissain tapauksissa.

### **Maksa ja sappi**

*Hyvin yleiset:* Alkalisen fosfataasin nousu on yleisempää kuin ASAT-, ALAT- tai kokonaisbilirubiiniarvojen nousu. Useimmat näistä poikkeavuuksista palautuvat itsestään hoidon aikana.

*Harvinaiset:* Vakavaa maksan vajaatoimintaa (mukaan lukien akuuttia maksanekroosia) on raportoitu suosituksien ylittävien karboplatiiniannosten käytön jälkeen.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi),

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei tapahtunut yhtään yliannostusta.

### *Oireet*

Oireisiin voi kuulua myelosuppressio, munuaisten, maksan ja kuulon toimintojen heikkeneminen. Raportit karboplatiiniannoksilla 1600 mg/m<sup>2</sup> viittaavat erittäin sairaisiin potilaisiin, joille on kehittynyt ripuli ja alopecia. Suositeltua suurempien karboplatiiniannosten käyttäminen on yhdistetty näön menetykseen (ks. kohta 4.4).

### *Hoito*

Erityistä vastaläkettä karboplatiinille ei ole. Potilas saattaa kuitenkin tarvita tukihoidoa myelosuppressioon, munuaisten, maksan ja kuulon toimintojen heikkenemiseen.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset aineet, platinayhdisteet,  
ATC-koodi: LO1X A02

Kuten sisplatiini, karboplatiinikin muodostaa ristsidoksia lääkeaineelle altistuneiden solujen DNA:n yhden juosteen sisällä ja vastakkaisten juosteiden välillä. DNA-reaktiivisuus korreloi sytotoksisuuden kanssa.

Turvallisuutta ja tehoa lapsipotilailla ei ole osoitettu.

### 5.2 Farmakokineetiikka

Ihmisellä karboplatiinin annon jälkeen sekä platinan kokonaispitoisuus että vapaan ultrasuodattuvan platinan pitoisuus plasmassa ovat lineaarisessa suhteessa annokseen. Platinan kokonaispitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue on myös lineaarisessa suhteessa annokseen kreatiiniinipuhdistuman ollessa  $\geq 60$  ml/min.

Toistuva annostus neljänä peräkkäisenä päivänä ei aiheuttanut platinan kumuloitumista plasmassa. Yhden tunnin mittaisen infuusion (20-520 mg/m<sup>2</sup>) jälkeen kokonaisplatinan ja vapaan (ultrasuodattuvan) platinan pitoisuudet pienenevät kahdessa vaiheessa ensimmäisen asteen kinetiikan mukaisesti. Vapaalla platinalla initiaalinen (t-alfa) puoliintumisaika on noin 90 minuuttia ja myöhemmän vaiheen (t-beeta) puoliintumisaika noin 6 tuntia. Kaikki vapaa platina on karboplatiinin muodossa annostelun jälkeisten ensimmäisten 4 tunnin aikana.

Karboplatiini erittyy pääasiassa glomerulaarisen suodattumisen kautta virtsaan. 24 tunnin kuluessa 65 % annoksesta on erittynyt virtsaan. Suurin osa lääkkeestä erittyy ensimmäisten kuuden tunnin aikana. Noin 32 % annetusta karboplatiiniannoksesta erittyy muuttumattomana.

Karboplatiinin sitoutuminen proteiiniin saavuttaa 85-89 %:n tason 24 tunnin kuluessa annostelusta, mutta ensimmäisten 4 tunnin kuluessa vain enintään 29 % annoksesta on sitoutunut proteiiniin. Karboplatiinin muuttuneen farmakokinetiikan takia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa annoksen muuttaminen olla tarpeen.

Lapsipotilailla karboplatiinin puhdistuman on raportoitu vaihtelevan 3–4-kertaisesti. Kirjallisuudesta saatu tieto viittaa siihen, että munuaisten toiminta voi vaikuttaa puhdistuman vaihteluun samoin kuin aikuisillakin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Karboplatiinin on osoitettu olevan alkio toksinen ja teratogeeninen rotilla. Se on mutageeninen *in vivo* ja *in vitro*. Karboplatiinin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu, mutta vaikutusmekanismiltaan ja mutageenisuudeltaan samanlaisten yhdisteiden on raportoitu olevan karsinogeenisiä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä valmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa ellei niitä ole mainittu kohdassa 6.6.

Karboplatiini saattaa reagoida alumiinin kanssa muodostaen mustaa sakkaa. Alumiiniosia sisältäviä injektioneuloja, ruiskuja, katetreja ja infuusiolaitteita, jotka saattavat joutua kosketuksiin karboplatiinin kanssa, ei saa käyttää karboplatiinin käyttövalmiiksi saattamiseen tai antoon. Sakka voi johtaa antineoplastisen teho heikkenemiseen.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton pakkaus: 2 vuotta

Laimennettu liuos: Valmiste säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia huoneenlämmössä ja 30 tuntia 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologisesti kannalta tuote on käytettävä välittömästi. Jos laimennosta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä 24 tunnin säilytysaikaa 2–8 °C:ssa saa normaalisti ylittää paitsi, jos laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C:ssa. Ei saa säilyttää kylmässä eikä pakastaa.

Säilytä injektio-pullo ulkopakkauksessa valolta suojattuna.

Katso laimennetun valmisteen säilytysohjeet kohdasta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Carboplatin-valmiste toimitetaan tyyppin I kullanuskeasta lasista valmistetuissa 5 ml:n, 15 ml:n, 50 ml:n tai 100 ml:n injektio-pulloissa, jotka sisältävät joko 5 ml, 15 ml, 45 ml tai 60 ml

infuusiokonsentraattia. Injektiopullot on suljettu harmaalla klorobutyylilikumitulpalla ja alumiinisella repäisykorkilla.

Yksi lasinen injektiopullo pahvirasiassa

Yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 50 mg karboplatiinia (10 mg/ml).

Yksi 15 ml:n injektiopullo sisältää 150 mg karboplatiinia (10 mg/ml).

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 450 mg karboplatiinia (10 mg/ml).

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 600 mg karboplatiinia (10 mg/ml).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmiste on tarkoitettu käytettäväksi vain kerta-annoksena.

### Kontaminaatio

Jos karboplatiinia joutuu silmiin tai iholle, alue on pestävä runsaalla vedellä tai tavanomaisella keittosuolaliuoksella. Ihon ohimenevän pistelyn hoitoon voidaan käyttää mietoa voidetta. Jos valmistetta joutuu silmiin, on käännyttävä lääkärin puoleen.

### Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Laimentaminen

Ennen infuusion aloittamista valmiste on laimennettava 5-prosenttisella glukoosi- tai 0,9-prosenttisellä natriumkloridiliuoksella. Alhaisin vahvuus, johon karboplatiini voidaan laimentaa, on 0,5 mg/ml.

Ohjeet antineoplastisten aineiden turvalliseen käsittelyyn:

- 1 Karboplatiinin käyttövalmiiksi saattamisen saa tehdä vain ammattihenkilöstö, jolla on koulutus kemoterapia-aineiden turvalliseen käsittelyyn.
- 2 Valmiste tulee laimentaa siihen varatussa tilassa.
- 3 Suojakäsineitä tulee käyttää.
- 4 On varottava, että lääkevalmistetta ei joudu silmiin. Jos ainetta kuitenkin joutuu silmiin, silmät on huuhdeltava vedellä ja/tai keittosuolaliuoksella.
- 5 Raskaana olevien ei tule käsitellä sytotoksisia aineita.
- 6 Kaikki sytotoksisten lääkevalmisteiden valmistuksessa ja/tai laimennuksessa käytetyt välineet (ruiskut, neulat jne.) on hävitettävä riittävää varovaisuutta ja asianmukaisia varotoimia noudattaen. Käyttämätön tuote ja jättemateriaali voidaan hävittää kahdessa sisäkkäisessä suljetussa polyeteenipussissa polttamalla ne 1000 °C:n lämpötilassa. Nestemäinen jäte voidaan huuhdella runsaalla vedellä.
- 7 Työskentelypinnat 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.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23562

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.04.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.02.2019