

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Carboplatin Ebewe 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg, 150 mg, 450 mg, 600 mg tai 1 000 mg karboplatiinia.

5 ml injektiopullo: yksi injektiopullo sisältää 50 mg karboplatiinia.

15 ml injektiopullo: yksi injektiopullo sisältää 150 mg karboplatiinia.

45 ml injektiopullo: yksi injektiopullo sisältää 450 mg karboplatiinia.

60 ml injektiopullo: yksi injektiopullo sisältää 600 mg karboplatiinia.

100 ml injektiopullo: yksi injektiopullo sisältää 1 000 mg karboplatiinia.

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg karboplatiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Valmisteen kuvaus: kirkas, väritön tai lähes väritön infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Karboplatiinia käytetään, joko yksin tai yhdistettynä muihin syöpälääkkeisiin, seuraavien pahanlaatuisten kasvainten hoitoon: pitkälle edennyt munasarjasyöpä, pienisoluinen ja ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, pitkälle edennyt pään ja kaulan alueen syöpä sekä pitkälle edennyt virtsarakkosyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

Karboplatiinia saa antaa vain laskimoon.

Annostussuositus aikuisille potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet sytostaattihoidoa ja joiden munuaistoiminta on normaali, on 400 mg/m² 15–60 minuuttia kestäväenä kertainfuusiona laskimoon. Hoitajaksojen välillä on pidettävä vähintään neljän viikon tauko. Hoidon saa toistaa vasta, kun neutrofiiliarvo on vähintään 2 x 10⁹/l ja trombosyyttiarvo vähintään 100 x 10⁹/l.

Pienempää annosta (20–25 % pienempi) suositellaan, jos potilaalla on anamneesissa myelosuppressiivista hoitoa ja yleisvointi on heikentynyt (ECOG-Zubrod 2–4 tai Karnofsky alle 80).

Alimpien veriarvojen viikoittainen määritys on suositeltavaa ensimmäisen karboplatiinihoitajakson aikana myöhempien hoitajaksojen annosmuutoksia varten.

Verenkuva tulee tarkistaa viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen ennen jokaista hoitajaksoa. Annosta on pienennettävä, jos leukosyytti- ja/tai trombosyyttiarvot eivät ole normalisoituneet. Karboplatiini erittyy munuaisteitse ja on munuaistoksinen, joten sopiva annos määritetään tarkkailemalla veriarvoja ja munuaistoimintaa säännöllisesti.

Karboplatiiniannoksen määrittäminen

GFR (ml/min)	Trombosyytit	Enimmäisannos (mg)
> 100	> 200 x 10 ⁹ /l	900
80–100	> 200 x 10 ⁹ /l	750
60–80	> 200 x 10 ⁹ /l	600
> 50	100–200 x 10 ⁹ /l	450
30–60	> 200 x 10 ⁹ /l	450
30–60	100–200 10 ⁹ /l	300
< 30	< 0,1 x 10 ⁹ /l	ei saa käyttää

Karboplatiinihoito on lopetettava, jos kasvain ei reagoi hoitoon, tauti etenee hoidosta huolimatta ja/tai haittavaikutukset ovat sietämättömiä.

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

Lääkkeen valmistelussa ja annossa on noudatettava vaarallisia aineita koskevia varotoimenpiteitä. Valmistelun voi suorittaa vain henkilö, joka on perehdytetty valmisteen turvalliseen käyttöön. Valmistetta käsiteltäessä on käytettävä suojakäsineitä, kasvosuojainta ja suojavaatteita.

Munuaisten vajaatoiminta

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

<u>Kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa</u>	<u>Aloitussuositus (päivä 1)</u>
41–59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16–40 ml/min	200 mg/m ² 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 hoitajaksoa. Myöhemmät annostukset määräytyvät potilaan toleranssin ja hyväksyttävän luuydinsuppression mukaan.

Yhdistelmähoito

Karboplatiinin ja muiden myelosuppressiivisten lääkkeiden optimaalinen yhteiskäyttö edellyttää annostuksen sovittamista valittuun hoitoyhdistelmään.

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaiden potilaiden karboplatiiniannos määräytyy yleisvoiminnan mukaan ensimmäisen ja myöhempien hoitajaksojen aikana.

Pediatriiset potilaat

Annostuksesta lapsille ei ole riittävästi tietoa annossuosituksen antamista varten.

4.3 Vasta-aiheet

Karboplatiinihoidon vasta-aiheita ovat:

- yliherkkyys karboplatiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), elleivät lääkäri ja potilas katso, että hyöty on riskejä suurempi

- vaikea luuydinsuppressio
- verta vuotava kasvain
- samanaikainen keltakuumerokotus (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Karboplatiinia saa antaa vain sytostaattihoitoon perehtynyt lääkäri. Veriarvoja ja munuais- ja maksatoimintaa on seurattava säännöllisesti ja lääkkeen käyttö on keskeytettävä, jos havaitaan poikkeavaa luuydinlammaa tai maksa- tai munuaistoiminnan poikkeavuuksia. Hoidon aikana on oltava riittävä valmius mahdollisten komplikaatioiden asianmukaiseen hoitoon.

Hematologinen toksisuus

Leukopenia, neutropenia ja trombositopenia ovat annosriippuvaisia ja annosta rajoittavia. Perifeeristä verenkuvaa on seurattava tiheästi karboplatiinihoidon aikana ja toksisuustapauksissa tilan normalisoitumiseen asti. Keskimäärin arvot ovat alimmillaan 21. päivänä pelkkää karboplatiinia saavilla potilailla ja 15. päivänä karboplatiinia yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa saavilla potilailla. Yleisesti ottaen karboplatiinihoitajaksoja ei saa toistaa ennen kuin leukosyytti-, neutrofiili- ja trombosityytiarvot ovat normalisoituneet. Hoitajaksojen välillä on pidettävä vähintään neljän viikon tauko. Hoidon saa toistaa vasta, kun neutrofiiliarvo on vähintään $2 \times 10^9/l$ ja trombosityytiarvo vähintään $100 \times 10^9/l$.

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

Karboplatiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu hemolyyttistä anemiamia, johon on liittynyt serologisia lääkeaineen 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).

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS)

Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) on henkeä uhkaava häiritsevä vaikutus. Karboplatiinihoito on lopetettava heti, jos potilaalla havaitaan merkkejä mikroangiopaattisesta hemolyyttisestä anemiasta (esim. nopeasti alenevat hemoglobiiniarvot, joiden yhteydessä esiintyy trombositopeniaa tai seerumin bilirubiini- tai kreatiniiniarvojen, veren ureatyyppiä tai laktaatti-dehydrogenaasiarvojen suurenemista). Munuaisten vajaatoiminta ei välttämättä korjaudu, kun hoito lopetetaan, ja dialyysihoito voi olla tarpeen.

Luuydinsuppressio on vaikea-asteisempaa, jos potilas on saanut aiempaa hoitoa (koskee etenkin sisiplatiinihoitoa) ja/tai munuaistoiminta on heikentynyt. Näille potilasryhmille ensimmäisen hoitajakson karboplatiiniannostusta on pienennettävä asianmukaisesti (ks. kohta 4.2) ja veriarvoja on seurattava huolellisesti ja tiheästi hoitajaksojen välillä. Karboplatiinin ja muiden myelosuppressiivisten lääkeaineiden yhdistelmähoito on suunniteltava huolellisesti additiivisten vaikutusten minimoimiseksi annostus ja ajankohta huomioon ottaen.

Valmiste voi aiheuttaa additiivisia luuydinsuppressiovaikutuksia samanaikaisen kemoterapian vaikutusten lisäksi. Potilailla, joilla on vaikeaa ja pitkittynyttä luuydinsuppressiota, on suuri (myös kuolemaan johtavien) infektiokomplikaatioiden riski (ks. kohta 4.8). Jos mitään tahansa näistä tapahtumista esiintyy, karboplatiinin anto on keskeytettävä, ja annoksen muuttamista tai hoidon lopettamista on harkittava.

Allergiset reaktiot

Kuten muidenkin platinapohjaisten lääkkeiden käytön yhteydessä, allergisia reaktioita saattaa esiintyä (useimmiten infuusion 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).

On raportoitu yliherkkyysoireyhtiä, jotka ovat kehittyneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepevaltimospasmi, joka voi johtaa sydäninfarktiin, ks. kohta 4.8).

Munuaistoksisuus

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

Neurotoksisuus

Ääreishermostotoksisuus (lähinnä parestesiat 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.

Suositusannoksia suurempien karboplatiiniannosten käytön jälkeen munuaisten vajaatoimintapotilailla on ilmoitettu näköhäiriöitä, mukaan lukien näön menetystä. Näkö näyttää palautuvan kokonaan tai merkitsevässä määrin viikkojen kuluessa suurten annosten käytön lopettamisesta.

Korjautuva posteriorinen leukoencefalopatia (RPLS)

Potilailla, jotka saavat karboplatiinia yhdistelmäkemoterapian osana, on ilmoitettu korjautuvaa posteriorista leukoencefalopatiaa (RPLS). RPLS on harvinainen, nopeasti kehittyvä neurologinen tila, joka korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen. Sihen 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).

Käyttö iäkkäillä potilailla

Karboplatiinihoitoa saaneilla iäkkäillä potilailla esiintyi useammin vaikeaa trombosytopeniaa kuin nuoremmilla potilailla tutkimuksessa, jossa käytettiin karboplatiinin ja syklofosfamidin yhdistelmähoitoa. Munuaistoiminta on iäkkäillä potilailla usein heikentynyt, joten munuaistoiminta on otettava huomioon annostusta päätettäessä (ks. kohta 4.2).

Muut

Karboplatiinihoidon aikana on ilmoitettu auditiivisia vaikutuksia. Ototoksisuus saattaa olla voimakkaampaa lapsilla. Viivästynyttä kuulon heikkenemistä on ilmoitettu lapsilla. Pitkäaikainen audiometriaseuranta on suositeltavaa tässä potilasryhmässä.

Elävät tai heikennetyt rokotteet saattaa aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita potilailla, joiden immuunivaste on heikentynyt syöpälääkkeiden (kuten karboplatiinin) käytön vuoksi. Elävien rokotteiden antoa karboplatiinihoitoa saavilla potilailla on vältettävä. Tapettuja eli inaktivoituja mikrobeja sisältäviä rokotteita voidaan antaa, mutta vaste rokotteille voi olla heikentynyt.

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 solunsalpaajaherkkyuden vuoksi korkea riski sairastua tuumorilyysioireyhtymään, on seurattava huolellisesti ja heidän kohdallaan on ryhdyttävä asianmukaisiin varotoimiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 antikoagulanteilla saattaa myös olla yhteisvaikutuksia syöpälääkityksen kanssa.

Valmisteet, joiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

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

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Elävät, heikennetyt rokotteet (paitsi keltakuume): systeemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan taudin riski. Riski on suurempi potilailla, joiden immuunipuolustus on jo heikentynyt perussairauden takia. Inaktivoitua rokotetta on käytettävä mahdollisuuksien mukaan (polio).
- Fenytoiini, fosfenytoini: Sytostaatti voi heikentää fenytoiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja aiheuttaa kouristusten pahenemisriskin. Fenytoiinin aiheuttama maksametabolian voimistuminen voi suurentaa sytostaatin toksisuuden tai tehon heikkenemisen riskiä.

Valmisteet, joiden samanaikainen käyttö on otettava huomioon:

- Siklosporiini (ekstrapoloimalla takrolimuusi ja sirolimuusi): Liiallisen immunosuppression ja siihen liittyvän lymfoproliferaation riski.
- Aminoglykosidit: Karboplatiinin ja aminoglykosidiantibioottien samanaikainen käyttö on otettava huomioon kumulatiivisen munuaistoksisuuden ja ototoksisuuden vuoksi, etenkin munuaisten vajaatoimintapotilailla.
- Loop-diureetit: Karboplatiinin ja loop-diureettien samanaikainen käyttö on otettava huomioon kumulatiivisen munuaistoksisuuden ja ototoksisuuden vuoksi.

Karboplatiinin antineoplastinen vaikutus saattaa teoriassa heikentyä, jos sitä annetaan samanaikaisesti komplekseja muodostavien lääkeaineiden kanssa (dietyyliditiokarbamaatti ei kuitenkaan vaikuttanut karboplatiinin antineoplastiseen vaikutukseen eläintutkimuksissa eikä kliinisessä käytössä).

Etoposidilla ja vindesiinilla on eläintutkimuksissa havaittu synergistisiä vaikutuksia karboplatiinin kanssa. *In vitro* karboplatiini herkistää soluja säteilylle, ja *in vivo* se parantaa kasvaimen vastetta sädetykseen koeolosuhteissa.

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. Jos valmistetta käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisista sikiövaurioista. Naisia, jotka voivat saada lapsia, on neuvottava välttämään raskaaksi tulemistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö karboplatiini ihmisen rintamaitoon. Jos hoito on välttämätöntä imetyksen aikana, rintaruokinta on lopetettava hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Kuukautisten poisjääntiä ja siittiökatoa aiheuttavaa gonadisuppressiota saattaa esiintyä syöpälääkityksen aikana. Vaikutukset näyttävät olevan yhteydessä annokseen ja hoidon pituuteen ja saattavat olla korjautumattomia. Syöpälääkkeitä käytetään yleisesti usean lääkkeen yhdistelmähoitona, jolloin kivesten ja munasarjojen toiminnan heikentymisen vaikeusasteen ennustaminen on hankalaa ja yksittäisten lääkeaineiden vaikutusten arviointi vaikeaa.

Karboplatiinihoitoa saavien miesten, jotka voivat saada lapsia, ei ole suositeltavaa siittää lapsia hoidon aikana eikä 6 kuukauteen sen jälkeen. Heidän on hyvä tutustua siittiöiden varastointimahdollisuuksiin ennen hoidon alkua, sillä karboplatiinihoito voi aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Karboplatiini voi kuitenkin aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, näköhäiriötä ja ototoksisuutta, joten potilaita on varoitettava näiden mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu kumulatiiviseen tietokantaan 1 893 pelkkää karboplatiinihoitoa saaneesta potilaasta ja markkinoilletulon jälkeiseen käyttökokemukseen.

Haittavaikutukset esitetään taulukossa elinjärjestelmäluokan, MedDRA-termien ja seuraavien yleisyysluokkien mukaisesti: 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 tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	MedDRA-termi
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Tuntematon	Hoitoon liittyvä sekundaarimaligniteetti
Infektiot	Yleiset	Infektiot*
	Tuntematon	Keuhkokuume
Veri ja imukudos	Hyvin yleiset	Trombosytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia
	Yleiset	Verenvuoto*
	Tuntematon	Luuytimen vajaatoiminta, kuumeinen neutropenia, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä
Immuunijärjestelmä	Yleiset	Yliherkkyys, anafylaktistyyppiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Nestehukka, ruokahaluttomuus, hyponatremia, tuumorilyysioireyhtymä
Hermosto	Yleiset	Perifeerinen neuropatia, parestesiat, jänneheijasteiden heikentyminen, aistihäiriöt, makuaistin häiriöt
	Tuntematon	Aivoverenkiertohäiriöt*, korjautuva posteriorinen leukoencefalopatia (RPLS)
Silmät	Yleiset	Näköhäiriöt Harvinaisissa tapauksissa näön menetys
Kuulo ja tasapainoelin	Yleiset	Ototoksisuus
Sydän	Yleiset	Sydän- ja verisuonielimistön häiriöt*
	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta*, Kounisin oireyhtymä
Verisuonisto	Tuntematon	Embolia*, hypertensio, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Hengitystiesairaus, interstitiaalinen keuhkosairaus, bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu
	Yleiset	Ripuli, ummetus, limakalvo-oireet
	Tuntematon	Suutulehdus, haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Hüstenlähtö, iho-oireet
	Tuntematon	Nokkosihottuma, ihottuma, punoitus, kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Tuki- ja liikuntaelimistön häiriöt
Munuaiset ja virtsatiet	Yleiset	Urogenitaaliset häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Voimattomuus
	Tuntematon	Pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan reaktio, pistoskohdan ekstravasaatio, pistoskohdan punoitus, huonovointisuus

Tutkimukset	Hyvin yleiset	Kreatiniinipuhdistuman 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.
	Yleiset	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.

Hematologia

Luuydinsuppressio on karboplatiiniannosta rajoittava toksisuustyyppi. Potilailla, joiden lähtöarvot ovat normaalit, trombosytopeniaa (trombosyyttiarvo alle $50 \times 10^9/l$) esiintyy 25 %:lla, neutropeniaa (granulosyyttiarvo alle $1 \times 10^9/l$) 18 %:lla ja leukopeniaa (leukosyyttiarvo alle $2 \times 10^9/l$) 14 %:lla. Nadiiri saavutetaan yleensä päivänä 21. Karboplatiinihoito yhdessä muiden myelosuppressiivisten yhdisteiden tai hoitomuotojen kanssa voi pahentaa luuydinsuppressiota.

Luuydintoksisuus on vaikeampaa aiempaa hoitoa saaneilla potilailla (etenkin aiempaa sisplatiinihoitoa saaneilla) ja munuaisten vajaatoimintapotilailla. Myös lisääntyntä leukopeniaa ja trombosytopeniaa on esiintynyt potilailla, joiden yleisvointi on heikentynyt. Nämä vaikutukset ovat yleensä korjautuvia, mutta ne ovat aiheuttaneet infektiokomplikaatioita (4 %) ja verenvuotokomplikaatioita (5 %) karboplatiinia saaneilla potilailla. Komplikaatiot ovat johtaneet kuolemaan alle 1 %:lla potilaista.

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

6 vuotta karboplatiinihoitoon ja sitä edeltävän sädehoidon jälkeen ilmoitettiin akuutti promyelosyyttileukemiatapaus.

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. 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 häiritseviä vaikutuksia olivat kipu (8 % potilaista) ja ripuli ja ummetus (6 % potilaista).

Neurologia

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. Keskushermosto-oireita on raportoitu satunnaisesti, ja ne näyttävät usein johtuneen pahoinvointilääkehoidosta.

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

Neurologisten häiritsevien vaikutusten kokonaisesiintyvyys näyttää olevan suurentunut karboplatiinihoitoon saavilla potilailla. Tämä saattaa liittyä myös pidempään kumulatiiviseen altistukseen.

Ototoksisuus

Toistetuissa audiometritutkimuksissa 15 %:lla potilaista havaittiin kuulon alenemista puhetaajuuden ulkopuolisilla korkeilla taajuuksilla (4 000–8 000 Hz). Puhetaajuuksilla kuulovikoja ilmeni 1 prosentilla potilaista. Kuulon heikkenemistä on ilmoitettu hyvin harvoin.

Jos sisplatiinihoito on jo vahingoittanut kuuloelintä, kuulo voi joissakin tapauksissa heikentyä edelleen karboplatiinihoidon aikana.

Lapsilla, joille annettiin suositeltua suurempia karboplatiiniannoksia yhdessä muiden ototoksisten lääkevalmisteiden kanssa, ilmeni kliinisesti merkittävää kuulon alenemista.

Munuaiset

Tavanomaisia annoksia käytettäessä munuaistoiminnan häiriöt ovat melko harvinaisia, vaikka karboplatiini annetaan ilman nesteytystä ja/tai tehostettua diureesia. Seerumin kreatiinipitoisuuden suurenemista esiintyy 6 %:lla potilaista, veren ureatyyppipitoisuuden suurenemista 14 %:lla ja veren virtsahappopitoisuuden suurenemista 5 %:lla. Vaikutukset ovat yleensä lieviä ja korjautuvia noin puolella potilaista. Kreatiinipuhdistuma on osoittautunut herkimmäksi munuaistoiminnan mittariksi karboplatiinia saavilla potilailla. Kreatiinipuhdistuma pienenee karboplatiinihoidon aikana 27 %:lla potilaista, joiden lähtöarvo on vähintään 60 ml/min.

Elektrolyytit

Seerumin natriumpitoisuus pieneni 29 %:lla, kaliumpitoisuus 20 %:lla, kalsiumpitoisuus 22 %:lla ja magnesiumpitoisuus 29 %:lla potilaista. Etenkin varhaisvaiheen hyponatremiaa on ilmoitettu. Elektrolyyttiarvojen pieneneminen on vähäistä, eikä se useimmiten aiheuta kliinisiä oireita.

Maksa

Maksan toimintakoearvojen poikkeavuuksia on raportoitu potilailla, joiden lähtöarvot olivat normaalit (mm. kokonaisbilirubiiniarvojen nousu 5 %:lla, ASAT-arvon nousu 15 %:lla ja AFOS-arvon nousu 24 %:lla potilaista). Muutokset olivat yleensä lieviä ja korjautuvia puolella potilaista.

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

Akutteja, fulminanteja maksasolunekroositapauksia ilmeni suuriannoksisen karboplatiinihoidon jälkeen.

Allergiset reaktiot

Karboplatiinihoidon jälkeen havaittiin allergisia reaktioita alle 2 prosentilla potilaista. Reaktiot ilmenevät tavallisesti ihottumana, nokkosihottumana, kutinana, kuumeena ja/tai punoituksena.

Anafylaktistyyppisiä reaktioita, jotka voivat johtaa kuolemaan, saattaa esiintyä minuuttien kuluttua injektioista. Niitä ovat kasvojen turvotus, hengenahdistus, takykardia, verenpaineen aleneminen, nokkosihottuma, anafylaktinen sokki ja bronkospasmi. Nämä reaktiot vaativat asianmukaisia hoitotoimenpiteitä (antihistamiinit, glukokortikoidit, adrenaliini).

Muut haittavaikutukset

Akutteja sekundaarimaligniteetteja on ilmoitettu karboplatiinia sisältävien sytostaattiyhdistelmähoitojen jälkeen.

Joissain tapauksissa on havaittu hiustenlähtöä, kuumetta ja vilunväristyksiä, mukosiittia, voimattomuutta, huonovointisuutta ja makuuain häiriöitä.

Yksittäistapauksissa on esiintynyt hemolyyttis-ureemista oireyhtymää.

Yksittäistapauksina on ilmoitettu sydän- ja verisuonitapahtumia (sydämen vajaatoiminta, embolia) ja aivoverenkiertohäiriöitä.

Hypertensiota on ilmoitettu.

Näköhermotulehdustapauksia, joihin liittyy näköhäiriöitä sekä näön menetys, on havaittu.

Paikallisreaktiot

Pistoskohdan reaktioita (polte, kipu, punoitus, turvotus, nokkosihottuma, ekstravasaatioon liittyvä nekroosi) on ilmoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Karboplatiinille ei tunneta vastaläkettä. Yliannostuksen komplikaatiot liittyvät oletettavasti luuydinsuppressioon, maksan ja munuaisten vajaatoimintaan ja kuulon heikkenemiseen. Suositusannoksia suurempien karboplatiiniannostusten käyttöön on liittynyt näön menetystä (ks. kohta 4.4).

Luuydinsiirto ja verensiirto voivat olla tehokkaita hematologisten haittavaikutusten hoidossa.

Elintoimintoja tukeva hoito voi olla tarpeen myelosuppressioon ja munuaisten ja maksan vajaatoimintaan liittyvien komplikaatioiden yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, platinayhdisteet, ATC-koodi: L01XA02.

Karboplatiini on sytotoksinen, epäorgaaninen raskasmetallikompleksi. Se sitoutuu DNA:han ja muodostaa säikeiden sisäisiä ja välisiä ristsidoksia, jolloin DNA-synteesi estyy. Eläintutkimuksissa havaittiin säännöllisesti ristiresistenssiä sisplatiinin kanssa.

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimoannostelun jälkeen huippupitoisuus plasmassa ja muuttumattoman karboplatiinin, ultrafiltroituvan, proteiineihin sitoutumattoman platinan ja kokonaisplatinan AUC-arvot ovat lineaarisessa suhteessa annokseen.

Laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen (< 1 h) pitoisuudet plasmassa pienenevät kahdessa vaiheessa ensimmäisen asteen kinetiikan mukaisesti. Proteiineihin sitoutumattoman muuttumattoman karboplatiinin ja platinan initiaalinen puoliintumisaika ($t_{a\ 1/2}$) on 90 minuuttia ja kokonaisplatinan 100 minuuttia. Proteiineihin sitoutumattoman platinan terminaalinen puoliintumisaika ($t_{\beta\ 1/2}$) on 6 tuntia ja kokonaisplatinan 24–40 tuntia.

Toistuvan annostelun (karboplatiinikerta-annoksia laskimoon 5 vrk ajan) jälkeen ei ole havaittu platinan kumuloitumista plasmassa. Farmakokinetiikan parametrit pysyivät samana antopäivän aikana ja 2–5 vrk annostelussa.

20–25 % karboplatiinista sitoutuu plasman proteiineihin ensimmäisen neljän tunnin aikana ja yli 90 % 24 tunnin kuluttua. Karboplatiini erittyy pääasiallisesti munuaisteitse, ja 24 tunnin kuluttua 60–80 % annoksesta on erittynyt virtsaan.

Karboplatiinin eliminaationopeus riippuu pääasiassa munuaisten suodatusnopeudesta. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä suositellaan annoksen pienentämistä, jottei karboplatiinin myelo-suppressiivinen vaikutus voimistuisi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa on todettu, että karboplatiini on sytotoksinen, mutageeninen ja alkio-toksinen.

Valmiste ei poikkea muista vastaavista valmisteista, joilla on myyntilupa EY-maissa. Valmisteen lääkkeellinen käyttö on vakintunut ja sen teho on osoitettu useissa julkaisuissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Alumiinia sisältävien neulojen, ruiskujen, katetrien ja infuusiövälineiden käyttöä on vältettävä saostumisriskin ja karboplatiinin tehon heikkenemisriskin vuoksi.

6.3 Kesto aika

Infuusiokonsentraatti: 18 kuukautta

Käyttövalmis infuusioneste: Käyttövalmis infuusioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 12 tunnin ajan, mutta se on suositeltavaa käyttää välittömästi käyttöönvalmistuksen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Herkkä valolle. Säilytä ulkopakkauksessa. Vedä liuos injektiopullosta vasta välittömästi ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Värillinen injektiopullo tyyppin I lasia (Ph. Eur.) pahvipakkauksessa.

Injektiopullot on pakattu joko suojamuovin sisään tai ilman sitä (”Onco-Safe” tai suojakalvo). ”Onco-Safe” tai suojakalvo ei joudu kosketuksiin lääkevalmisteen kanssa, vaan suojaa valmistetta kuljetuksen aikana, mikä lisää lääkettä käsittelevien henkilöiden turvallisuutta.

5 ml injektiopullo: 50 mg karboplatiinia

5 x 5ml injektiopullo: yksi 5 ml:n pullo sisältää 50 mg karboplatiinia.

15 ml injektiopullo: 150 mg karboplatiinia

45 ml injektiopullo: 450 mg karboplatiinia

60 ml injektiopullo: 600 mg karboplatiinia

100 ml injektiopullo: 1000 mg karboplatiinia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Karboplatiini on sytotoksinen lääke, jota käsiteltäessä on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käsineet, kasvosuojain, suojavaatteet ja mahdollisuuksien mukaan vetokaappi). Kosketusta ihon ja limakalvojen kanssa tulee välttää.

Lääkkeen käsittelyn yhteydessä on noudatettava sytostaattien käsittelystä annettuja ohjeita.

Carboplatin Ebewe on infuusiokonsentraatti, josta valmistettua infuusionestettä saa antaa vain laskimoon.

Karboplatiinin laimentamiseen voidaan käyttää joko 5 % glukoosi- tai 0,9 % natriumkloridi-infuusionestettä. Karboplatiinin minimipitoisuus infuusionesteessä on 0,5 mg /ml. Tavallinen laimennustilavuus on 500 ml. Laimentaminen tulee suorittaa aseptisesti. Mikäli infuusioneste on laimennettu aseptisissa olosuhteissa, se voidaan säilyttää huoneenlämmössä enintään 12 tunnin ajan. Varminta olisi kuitenkin käyttää valmis infuusioneste välittömästi laimentamisen jälkeen.

Pakkaus sisältää ohjeet infuusionesteen käyttöönvalmistukseen.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13365

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.11.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Carboplatin Ebewe 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 50 mg, 150 mg, 450 mg, 600 mg eller 1 000 mg karboplatin.

5 ml injektionsflaska: en injektionsflaska innehåller 50 mg karboplatin.
15 ml injektionsflaska: en injektionsflaska innehåller 150 mg karboplatin.
45 ml injektionsflaska: en injektionsflaska innehåller 450 mg karboplatin.
60 ml injektionsflaska: en injektionsflaska innehåller 600 mg karboplatin.
100 ml injektionsflaska: en injektionsflaska innehåller 1 000 mg karboplatin.

1 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg karboplatin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Beskrivning av preparatet: klart, färglöst eller nästan färglöst koncentrat till infusionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Karboplatin är indicerat för behandling av följande maligna tumörer, antingen som monoterapi eller i kombination med andra cancerläkemedel: långt framskriden ovarialcancer, småcellig och icke-småcellig lungcancer, långt framskriden cancer i huvud och hals samt långt framskriden blåscancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Karboplatin är endast avsett för intravenös användning.

Den rekommenderade dosen för vuxna patienter som inte tidigare fått cytostatikabehandling och vars njurfunktion är normal är 400 mg/m² som en engångsdos administrerad som en intravenös infusion under 15–60 min. En paus på minst fyra veckor ska hållas mellan behandlingsskuren. Behandlingen får upprepas först när neutrofilantalet är minst 2 x 10⁹/l och trombocytantalet minst 100 x 10⁹/l.

En lägre dos (20–25 % lägre) rekommenderas om patienten har myelosuppressiv behandling i anamnesen och uppvisar ett försämrat allmäntillstånd (ECOG-Zubrod 2–4 eller Karnofsky under 80).

Fastställande av de lägsta blodvärdena varje vecka under den första behandlingsskuren med karboplatin rekommenderas med tanke på dosjusteringar under senare behandlingsskurer.

Blodstatus ska kontrolleras varje vecka under den första behandlingsmånaden och därefter före varje behandlingsskur. Dosen måste minskas om leukocyt- och/eller trombocytvärdena inte har

normaliserats. Då karboplatin utsöndras renalt och är nefrotiskt fastställs en lämplig dos genom att regelbundet kontrollera blodvärden och njurfunktion.

Fastställande av karboplatinindosen

GFR (ml/min)	Trombocyter	Maximal dos (mg)
> 100	> 200 x 10 ⁹ /l	900
80–100	> 200 x 10 ⁹ /l	750
60–80	> 200 x 10 ⁹ /l	600
> 50	100–200 x 10 ⁹ /l	450
30–60	> 200 x 10 ⁹ /l	450
30–60	100–200 x 10 ⁹ /l	300
< 30	< 0,1 x 10 ⁹ /l	får ej användas

Behandlingen med karboplatin måste avslutas om tumören inte reagerar på behandlingen, om sjukdomen progredierar trots behandling och/eller om de uppkomna biverkningarna inte kan tolereras.

Kanyler och infusionsutrustning som innehåller aluminium får inte användas vid beredning och administrering av karboplatin. Aluminium reagerar med karboplatin och orsakar utfällning och/eller försvagar effekten av karboplatin.

Försiktighetsåtgärder för säker hantering av farliga substanser ska vidtas vid beredning och administrering av läkemedlet. Beredning får endast utföras av personal som har fått utbildning i säker användning av preparatet. Personer som hanterar preparatet måste bära skyddshandskar, ansiktsskydd och skyddskläder.

Nedsatt njurfunktion

Risken för svår benmärgsdepression är förhöjd hos patienter med ett kreatininclearance på < 60 ml/min. Frekvensen av svår leukopeni, neutropeni och trombocytopeni är cirka 25 % med följande dosrekommendationer:

<u>Kreatininclearance vid utgångsläget</u>	<u>Initialdos (dag 1)</u>
41–59 ml/min	250 mg/m ² i.v.
16–40 ml/min	200 mg/m ² i.v.

Behandlingsrekommendationer kan inte ges för patienter med kreatininclearance på högst 15 ml/min eftersom det inte finns tillräckliga data om användning av karboplatin i denna patientgrupp.

Alla ovannämnda doseringsrekommendationer gäller den första behandlingkuren. Efterföljande doser anpassas efter patientens tolerans och efter acceptabel nivå av benmärgsdepression.

Kombinationsbehandling

Optimal användning av karboplatin i kombination med andra myelosuppressiva läkemedel förutsätter att dosen anpassas till den specifika kombinationen.

Äldre patienter

Karboplatinindosen för patienter över 65 år anpassas efter allmäntillståndet, både under den första behandlingkuren och under senare behandlingskurer.

Pediatrik population

Det finns inte tillräckliga data för att kunna ge dosrekommendationer för behandling av barn.

4.3 Kontraindikationer

Kontraindikationer för karboplatinbehandling är:

- överkänslighet mot karboplatin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- svår njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 ml/min), såvida inte läkaren och patienten anser att nyttan överstiger riskerna
- svår benmärgsdepression
- blödande tumör
- samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Karboplatin får endast ges under övervakning av en läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling. Blodvärden samt njur- och leverfunktion ska kontrolleras regelbundet, och behandlingen måste avbrytas om avvikande benmärgsdepression eller avvikelser i lever- eller njurfunktionen upptäcks. Tillräcklig beredskap för adekvat behandling av eventuella komplikationer måste säkerställas under behandlingen.

Hematologisk toxicitet

Leukopeni, neutropeni och trombocytopeni är dosberoende och dosbegränsande. Perifer blodstatus ska monitoreras frekvent under karboplatinbehandlingen, och vid fall av toxicitet ska monitorering ske tills återhämtning skett. Nadir nås i genomsnitt vid dag 21 hos patienter som får behandling med karboplatin som monoterapi och vid dag 15 hos patienter som får karboplatin i kombination med andra cancerläkemedel. Generellt får behandlingskurerna med karboplatin inte upprepas förrän leukocyt-, neutrofil- och trombocytvärdena normaliserats. En paus på minst fyra veckor ska hållas mellan behandlingskurerna. Behandlingen får upprepas först när neutrofilantalet är minst $2 \times 10^9/l$ och trombocytantalet minst $100 \times 10^9/l$.

Anemi är vanligt förekommande och kumulativt men kräver mycket sällan transfusion.

Hemolytisk anemi med förekomst av serologiska läkemedelsinducerade antikroppar har rapporterats hos patienter som fått behandling med karboplatin. Denna händelse kan vara livshotande.

Akut promyelocytisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom (MDS)/akut myeloisk leukemi (AML) har rapporterats flera år efter karboplatinbehandling och andra cytostatikabehandlingar.

Hemolytiskt-uremiskt syndrom (HUS)

Hemolytiskt-uremiskt syndrom (HUS) är en livshotande biverkning. Karboplatinbehandlingen måste avbrytas omedelbart om patienten uppvisar tecken på mikroangiopatisk hemolytisk anemi (till exempel snabbt sjunkande hemoglobin med samtidig trombocytopeni eller förhöjt serum bilirubin, serumkreatinin, blodureakväve eller laktatdehydrogenas). Det är inte säkert att njursvikt är reversibel vid utsättning av behandlingen, och dialys kan krävas.

Benmärgsdepressionen blir svårare hos patienter som tidigare erhållit behandling (gäller i synnerhet cisplatinbehandling) och/eller som har nedsatt njurfunktion. Dosen av karboplatin under den första behandlingskuren ska minskas på lämpligt sätt för dessa patientgrupper (se avsnitt 4.2), och blodstatusen ska följas noggrant och frekvent mellan behandlingskurerna. Kombinationsbehandling med karboplatin och andra myelosuppressiva läkemedel måste planeras noga, med hänsyn till dosering och tidsintervall, för att minimera additiva effekter.

Preparatet kan orsaka myelosuppressiva effekter som är additiva till de effekter som samtidig kemoterapi orsakar. Patienter med svår och långvarig benmärgsdepression löper stor risk att drabbas av komplikationer i form av infektioner (även sådana med dödlig utgång) (se avsnitt 4.8). Om någon av dessa händelser inträffar ska karboplatinbehandlingen avbrytas och dosjustering eller utsättning av behandlingen övervägas.

Allergiska reaktioner

Liksom vid användning av andra platinabaserade läkemedel kan allergiska reaktioner förekomma (oftast under infusionen), vilket kräver att infusionen avbryts och adekvat symptomatisk behandling sätts in. Korsreaktioner, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats med alla platinaföreningar (se avsnitten 4.3 och 4.8).

Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har progredierat till Kounis syndrom (akut allergisk koronar arteriospasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Nefrotoxicitet

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är karboplatins effekt på hematopoesen mer uttalad och långvarig än hos patienter med normal njurfunktion. Särskild försiktighet måste iakttas vid behandling med karboplatin i denna riskgrupp (se avsnitt 4.2).

Neurotoxicitet

Perifer neurotoxicitet (i första hand parestesier och försvagade senreflexer) är vanlig och i regel lindrig men förekommer oftare hos patienter över 65 år och/eller hos patienter som tidigare fått behandling med cisplatin. Kontroller och neurologiska undersökningar ska utföras regelbundet.

Synrubbningar, inklusive synförlust, har rapporterats hos patienter med nedsatt njurfunktion efter behandling med högre karboplatindoser än de rekommenderade. Synen förefaller återhämta sig helt eller i betydande grad inom några veckor efter att behandlingen med de höga doserna avslutats.

Reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

Fall av reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom (RPLS) har rapporterats hos patienter som får karboplatin som en del av kombinationskemoterapi. RPLS är ett sällsynt, snabbt progredierande neurologiskt tillstånd som är reversibelt efter utsättning av behandlingen. Tillståndet kan omfatta krampanfall, hypertension, huvudvärk, förvirring, synförlust och andra synrubbningar och neurologiska störningar (se avsnitt 4.8). Diagnosen RPLS bekräftas genom avbildning av hjärnan, företrädesvis med magnetresonanstomografi (MR).

Användning hos äldre patienter

I en studie där kombinationsbehandling med karboplatin och cyklofosfamid gavs förekom svår trombocytopeni oftare hos äldre patienter som fått behandling med karboplatin än hos yngre patienter. Eftersom njurfunktionen ofta är nedsatt hos äldre patienter ska njurfunktionen beaktas när dosen fastställs (se avsnitt 4.2).

Övrigt

Auditiva effekter har rapporterats under behandling med karboplatin. Ototoxicitet kan vara mer uttalad hos barn. Hörselektion med fördröjd debut har rapporterats hos barn. För denna patientgrupp rekommenderas långvarig audiometrisk uppföljning.

Levande, försvagade vacciner kan leda till allvarliga eller dödliga infektioner hos patienter med nedsatt immunförsvar på grund av användning av cancerläkemedel (såsom karboplatin). Vaccination med levande vaccin ska undvikas hos patienter som får behandling med karboplatin. Vacciner som innehåller avdödade, d.v.s. inaktiverade, mikrober kan ges, men svaret på sådana vacciner kan vara sämre.

Venös ocklusiv leversjukdom

Fall av venös ocklusiv leversjukdom (sjukdom som innebär att vener i levern blockeras) har rapporterats, och en del av fallen har haft dödlig utgång. Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symptom på avvikelser i leverfunktionen eller portahypertension utan uppenbart samband med levermetastaser.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Vid uppföljning efter marknadsintroduktionen har tumörlyssyndrom (TLS) rapporterats hos patienter som använt karboplatin som monoterapi eller i kombination med andra kemoterapeutiska medel.

Patienter med hög risk för TLS, till exempel på grund av hög celldelningshastighet, hög tumörbörda eller betydande känslighet för cytostatika, ska övervakas noga, och lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den ökade risken för trombos hos cancerpatienter ges ofta behandling med antikoagulantia. För patienter som ordineras orala antikoagulantia behövs tätare INR-kontroller än vanligt, eftersom det förekommer betydande individuell variation i koagulationsstatus i samband med olika sjukdomar och eftersom interaktioner mellan orala antikoagulantia och cancerläkemedel kan förekomma.

Samtidig användning av följande preparat är kontraindicerad:

- Vaccin mot gula febern: risk för generaliserad infektion med dödlig utgång (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av följande preparat rekommenderas inte:

- Levande, försvagade vacciner (förutom mot gula febern): risk för systemisk, eventuellt dödlig sjukdom. Risken är förhöjd hos personer som redan har nedsatt immunförsvar på grund av den underliggande sjukdomen. Ett inaktiverat vaccin ska användas om möjligt (polio).
- Fenytoin, fosfenytoin: cytostatikumet kan minska absorptionen av fenytoin i magtarmkanalen och medföra en risk för förvärrade kramper. Den fenytoininducerade ökningen av levermetabolismen kan öka risken för toxicitet eller försvagad effekt av cytostatikumet.

Samtidig användning av följande preparat ska tas i beaktande:

- Ciklosporin (och genom extrapolering takrolimus och sirolimus): kraftig immunsuppression med risk för lymfoproliferation.
- Aminoglykosider: samtidig användning av karboplatin och aminoglykosidantibiotika ska beaktas på grund av kumulativ nefrotoxicitet och ototoxicitet, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.
- Loopdiuretika: samtidig användning av karboplatin och loopdiuretika ska beaktas på grund av kumulativ nefrotoxicitet och ototoxicitet.

Karboplats antineoplastiska effekt kan i teorin försvagas om det administreras samtidigt med läkemedel som bildar komplex (dietylditiokarbamat har dock inte setts påverka karboplats antineoplastiska effekt varken i djurstudier eller i klinisk användning).

Etoposid och vindesin har i djurstudier observerats ha synergistiska effekter med karboplatin. Karboplatin gör cellerna mer känsliga för strålning *in vitro*, och *in vivo* förbättrar det tumörens respons på strålning under experimentella förhållanden.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Karboplatin kan ha skadliga effekter på fostret om det ges till gravida kvinnor. Karboplatin har visats ha embryotoxiska och teratogena effekter hos råttor som fick läkemedlet under organogenesen. Inga kontrollerade studier på gravida kvinnor har genomförts. Om detta läkemedel ges under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingen, ska patienten upplysas om potentiella fosterskador. Kvinnor i fertil ålder ska avrådas från att bli gravida under behandlingen.

Amning

Det är okänt om karboplatin utsöndras i bröstmjölk. Om behandling är nödvändig under amningsperioden ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Gonadsuppression som orsakar amenorré eller azoospermi kan förekomma hos patienter som får antineoplastisk behandling. Dessa effekter förefaller vara relaterade till dos och behandlingstid och kan vara irreversibla. Möjligheten att förutse graden av nedsättning av testikel- och ovariefunktionen

försvåras av att det är vanligt att kombinera flera olika antineoplastika, vilket gör det svårt att bedöma effekterna av enskilda läkemedel.

Könsmogna män som får behandling med karboplatin rekommenderas att inte skaffa barn under behandlingen och på 6 månader efter behandlingen. De bör söka råd om konservering av sperma innan behandlingen inleds, eftersom behandling med karboplatin kan orsaka irreversibel infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende läkemedlets inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Karboplatin kan dock orsaka illamående, kräkningar, synrubbingar och ototoxicitet. Patienterna ska därför varnas för att dessa effekter potentiellt kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av de rapporterade biverkningarna baserar sig på en kumulativ databas omfattande 1 893 patienter som fått karboplatin som monoterapi samt på erfarenheter efter marknadsintroduktionen.

Biverkningarna listas i tabellen nedan efter organsystem enligt MedDRA-terminologi, och frekvenserna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	MedDRA-term
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Ingen känd frekvens	Behandlingsrelaterad sekundär malignitet
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner*
	Ingen känd frekvens	Pneumoni
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Trombocytopeni, neutropeni, leukopeni, anemi
	Vanliga	Hemorragi*
	Ingen känd frekvens	Benmargssvikt, febril neutropeni, hemolytiskt-uremiskt syndrom
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet, anafylaktoida reaktioner
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Dehydrering, aptitlöshet, hyponatremi, tumörlyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati, parestesier, försvagade senreflexer, sensoriska störningar, dysgeusi
	Ingen känd frekvens	Cerebrovaskulär händelse*, reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS)
Ögon	Vanliga	Synrubbingar I sällsynta fall synförlust
Öron och balansorgan	Vanliga	Ototoxicitet
Hjärtat	Vanliga	Kardiovaskulär sjukdom*
	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt*, Kounis syndrom
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Emboli*, hypertension, hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Sjukdom i andningsvägarna, interstitiell lungsjukdom, bronkospasm
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar, illamående, buksmärta
	Vanliga	Diarré, förstoppning, slemhinnebesvär
	Ingen känd frekvens	Stomatit, pankreatit

Organsystem	Frekvens	MedDRA-term
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Alopeci, hudbesvär
	Ingen känd frekvens	Urtikaria, utslag, erytem, pruritus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskuloskeletala besvär
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urogenitala besvär
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
	Ingen känd frekvens	Nekros vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, extravasering vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, allmän sjukdomskänsla
Undersökningar	Mycket vanliga	Minskat kreatininclearance, förhöjd halt av urea i blodet, ökat AFOS-värde, ökat ASAT-värde, avvikande resultat i leverfunktionstester, minskad natriumhalt i blodet, minskad kaliumhalt i blodet, minskad kalciumhalt i blodet, minskad magnesiumhalt i blodet
	Vanliga	Förhöjd bilirubinhalt i blodet, förhöjd kreatininhalt i blodet, förhöjd halt av urinsyra i blodet

*Med dödlig utgång hos < 1 %, kardiovaskulära händelser med dödlig utgång (hos < 1 %) var bl.a. hjärtsvikt, emboli och cerebrovaskulär händelse.

Hematologi

Benmärgsdepression är en dosbegränsande toxicitetstyp vid behandling med karboplatin. Bland patienter med normala initialvärden förekommer trombocytopeni (trombocytantal < 50 x 10⁹/l) hos 25 %, neutropeni (granulocytantal < 1 x 10⁹/l) hos 18 % och leukopeni (leukocytantal < 2 x 10⁹/l) hos 14 %. Nadir nås vanligtvis vid dag 21. Karboplatinbehandling i kombination med andra myelosuppressiva föreningar eller behandlingsformer kan förvärra benmärgsdepression.

Myelotoxiciteten är svårare hos patienter som fått tidigare behandling (särskilt hos patienter som tidigare fått behandling med cisplatin) och hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt allmäntillstånd har också upplevt ökad leukopeni och trombocytopeni. Dessa effekter är vanligtvis reversibla men har orsakat infektiösa (4 %) och hemorragiska komplikationer (5 %) hos patienter som fått karboplatin. Dessa komplikationer har varit fatale hos färre än 1 % av patienterna.

Anemi (hemoglobinvärde < 80 g/l) har observerats hos 15 % av patienterna med normala initialvärden. Incidensen av anemi ökar med ökande exponering för karboplatin.

6 år efter karboplatinmonoterapi som föregåtts av strålbehandling rapporterades ett fall av akut promyelocytisk leukemi.

Magtarmkanalen

Kräkningar förekommer hos 65 % av patienterna, och hos en tredjedel av dem är de svåra. Illamående förekommer hos ytterligare 15 %. Patienter som fått tidigare behandling (särskilt med cisplatin) förefaller vara mer benägna att kräkas. Effekterna försvinner vanligen inom 24 timmar efter att behandlingen avslutats och kan i regel lindras eller förebyggas med antiemetika. Uppkomst av kräkningar är mer sannolikt när karboplatin ges i kombination med andra emetiska substanser.

Övriga biverkningar i magtarmkanalen var smärta (hos 8 % av patienterna), diarré och förstoppning (hos 6 % av patienterna).

Neurologi

Perifer neuropati (i första hand parestesier och försvagade senreflexer) förekom hos 4 % av patienterna som fått karboplatin. Patienter äldre än 65 år och patienter som tidigare fått behandling med cisplatin

liksom patienter som fått långvarig behandling med karboplatin föreföll löpa ökad risk för dessa biverkningar. Symtom från centrala nervsystemet har rapporterats sporadiskt, och de förefaller ofta ha varit relaterade till behandling med antiemetika.

Kliniskt betydelsefulla sensoriska störningar (synrubbingar och dysgeusi) förekom hos 1 % av patienterna.

Den totala frekvensen av neurologiska biverkningar förefaller vara förhöjd hos patienter som får karboplatin som kombinationsbehandling. Detta kan också vara relaterat till längre kumulativ exponering.

Ototoxicitet

I en serie audiometriska undersökningar observerades hörselnedsättning hos 15 % av patienterna vid höga frekvenser (4 000–8 000 Hz) utanför frekvensintervallet för vanligt tal. Vid talfrekvenser observerades hörselskador hos 1 % av patienterna. Hypakusi har rapporterats i mycket sällsynta fall.

Hos patienter vars hörselorgan redan tidigare skadats av cisplatinbehandling inträffar i vissa fall ytterligare försämring av hörseln under behandling med karboplatin.

Hos barn som gavs högre karboplatindoser än de rekommenderade, i kombination med andra ototoxiska läkemedel, uppkom kliniskt betydelsefull hörselnedsättning.

Njurar

Vid administrering av vanliga doser har renal dysfunktion varit mindre vanlig, trots att karboplatin har getts utan hydrering och/eller forcerad diures. Förhöjd koncentration av serumkreatinin förekommer hos 6 %, förhöjd koncentration av blodureakväve hos 14 % och förhöjd koncentration av urinsyra i blodet hos 5 % av patienterna. Dessa effekter är vanligtvis lindriga och reversibla hos cirka hälften av patienterna. Kreatininclearance har visat sig vara det känsligaste måttet på njurfunktionen hos patienter som får karboplatin. Under behandling med karboplatin minskar kreatininclearance hos 27 % av patienterna med ett initialvärde på 60 ml/min eller högre.

Elektrolyter

Minskning av natrium, kalium, kalcium och magnesium i serum sågs hos 29 %, 20 %, 22 % respektive 29 % av patienterna. I synnerhet har fall av hyponatremi i tidigt skede rapporterats. Minskningen av elektrolytvärdena är ringa och orsakar oftast inga kliniska symtom.

Lever

Avvikelser i leverfunktionen har rapporterats hos patienter med normala utgångsvärden (bl.a. förhöjning av totalt bilirubin hos 5 %, förhöjning av ASAT hos 15 % och förhöjning av AFOS hos 24 % av patienterna). Förändringarna var i regel lindriga och reversibla hos hälften av patienterna. Hos enstaka patienter som fått mycket höga karboplatindoser och som genomgått autolog benmärgstransplantation observerades svåra förhöjningar av leverfunktionsvärden.

Fall av akut, fulminant levercellsnekros uppkom efter behandling med höga doser karboplatin.

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner observerades hos mindre än 2 % av patienterna efter karboplatinbehandling. Reaktionerna uppträder vanligtvis i form av utslag, urtikaria, pruritus, feber och/eller erytem.

Anafylaktoida reaktioner, som kan leda till dödsfall, kan förekomma inom några minuter efter injektionen. Sådana är ansiktsödem, dyspné, takykardi, hypotension, urtikaria, anafylaktisk chock och bronkospasm. Dessa reaktioner kräver adekvata behandlingsåtgärder (antihistaminer, glukokortikoider, adrenalin).

Andra biverkningar

Akuta sekundära maligniteter efter kombinerade cytostatikabehandlingar innehållande karboplatin har rapporterats.

Alopeci, feber och frossa, mukositis, kraftlöshet, allmän sjukdomskänsla och dysgeusi har ibland observerats.

Enstaka fall av hemolytiskt-uremiskt syndrom har förekommit.

Enstaka fall av kardiovaskulära händelser (hjärtsvikt, emboli) och cerebrovaskulära händelser har rapporterats.

Fall av hypertension har rapporterats.

Fall av optikusneurit med synrubbingar och synförlust har observerats.

Lokala reaktioner

Reaktioner vid injektionsstället (brännande känsla, smärta, erytem, ödem, urtikaria, nekros relaterad till extravasering) har rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inget känt antidot mot karboplatin. Komplikationerna av överdosering är sannolikt relaterade till benmärgsdepression, lever- och njurfunktionsnedsättning samt hörselnedsättning. Användning av högre doser karboplatin än de rekommenderade har förknippats med synförlust (se avsnitt 4.4).

Benmärgstransplantation och blodtransfusioner kan vara effektiva åtgärder för att behandla hematologiska biverkningar.

Understödjande behandling kan vara nödvändig i samband med komplikationer relaterade till benmärgsdepression samt njur- och leverfunktionsnedsättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, platinaföreningar, ATC-kod: L01XA02.

Karboplatin är ett cytotoxiskt, oorganiskt tungmetallkomplex. Det binder till DNA och bildar korsbindningar inom och mellan DNA-strängarna, varvid DNA-syntesen hämmas. I djurstudier observerades regelbundet korsresistens med cisplatin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering erhålls ett linjärt förhållande mellan dos och maximal plasmakoncentration samt AUC för oförändrat karboplatin, ultrafiltrerbar, icke-proteinbunden platina och totalplatina.

Efter en intravenös enkeldos (< 1 h) minskar plasmakoncentrationerna bifasiskt enligt första ordningens kinetik. Den initiala halveringstiden ($t_{\alpha/2}$) för icke-proteinbundet, oförändrat karboplatin och platina är 90 minuter och för totalplatina 100 minuter. Den terminala halveringstiden ($t_{\beta/2}$) för icke-proteinbunden platina är 6 timmar och för totalplatina 24–40 timmar.

Efter upprepad dosering (enkeldoser av karboplatin intravenöst i 5 dygn) har ingen ackumulering av platina i plasma observerats. De farmakokinetiska parametrarna förblev oförändrade under den dag som dosen administrerades och i 2–5 dygn efter administreringen.

20–25 % av karboplatinets binds till plasma proteiner under de första fyra timmarna, och över 90 % är proteinbundet efter 24 timmar. Karboplatin utsöndras i huvudsak renalt, och efter 24 timmar har 60–80 % av dosen utsöndrats i urinen.

Eliminationshastigheten för karboplatin beror i huvudsak på den glomerulära filtrationshastigheten. Vid nedsatt njurfunktion rekommenderas dosminskning för att undvika att den myelosuppressiva effekten av karboplatin förstärks.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier har visat att karboplatin är cytotoxiskt, mutagent och embryotoxiskt. Läkemedlet avviker inte från andra motsvarande läkemedel som beviljats godkännande för försäljning inom EU. Den medicinska användningen av läkemedlet är vedertagen, och dess effekt har påvisats i ett flertal publikationer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Användning av kanyler, sprutor, katetrar och infusionsset som innehåller aluminium ska undvikas på grund av risken för utfällning och försvagad effekt av karboplatin.

6.3 Hållbarhet

Infusionskoncentrat: 18 månader

Färdigberedd infusionslösning: Färdigberedd infusionslösning kan förvaras i rumstemperatur i högst 12 timmar men ska enligt rekommendationen användas omedelbart efter beredningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Ljuskänsligt. Förvara i ytterkartongen. Dra inte upp lösningen ur injektionsflaskan förrän precis innan den ska användas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av färgat typ I-glas (Ph. Eur.) i en kartong.

Injektionsflaskorna är förpackade med eller utan plastskydd ("OncoSafe" eller skyddsfolie). "OncoSafe" och skyddsfolien är inte i kontakt med läkemedlet, utan skyddar preparatet under transport, vilket ökar säkerheten för personerna som hanterar läkemedlet.

5 ml injektionsflaska: 50 mg karboplatin

5 x 5 ml injektionsflaska: en 5 ml flaska innehåller 50 mg karboplatin.

15 ml injektionsflaska: 150 mg karboplatin

45 ml injektionsflaska: 450 mg karboplatin

60 ml injektionsflaska: 600 mg karboplatin

100 ml injektionsflaska: 1 000 mg karboplatin

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Karboplatin är ett cytotoxiskt läkemedel. Vid hantering av läkemedlet måste lämpliga försiktighetsåtgärder vidtas (användning av handskar, ansiktsskydd, skyddskläder och om möjligt dragskåp). Kontakt med hud och slemhinnor ska undvikas.

Vid hantering av läkemedlet ska givna anvisningar om hantering av cytostatika följas.

Carboplatin Ebewe är ett koncentrat till infusionsvätska, och infusionslösningen som bereds av koncentratet är endast avsedd för intravenös användning.

Antingen glukos 5 % eller natriumklorid 0,9 % infusionsvätska kan användas för spädning av karboplatin. Minimikoncentrationen av karboplatin i infusionslösningen är 0,5 mg/ml. Vanlig spädningvolym är 500 ml. Spädningen ska ske under aseptiska förhållanden. Om infusionslösningen har beretts under aseptiska förhållanden kan den förvaras i rumstemperatur i högst 12 timmar. Det säkraste är dock att använda den färdiga infusionslösningen omedelbart efter beredningen.

Förpackningen innehåller anvisningar om beredning av infusionslösningen.

Endast för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG
Mondseestrasse 11
A-4866 Unterach
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13365

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2.11.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 11.2.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.01.2023