

KULLANMA TALİMATI

CARBOPLAN 450 mg/45 ml infüzyon için çözelti içeren flakon

Damar içine uygulanır.

Steril, sitotoksik

- **Etkin madde:** Her 1 ml çözelti 10 mg karboplatin içerir. Her flakonda (45 ml) 450 mg karboplatin bulunur.
- **Yardımcı maddeler:** Enjeksiyonluk su

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük** doz kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında:

1. **CARBOPLAN nedir ve ne için kullanılır?**
2. **CARBOPLAN'ı kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **CARBOPLAN nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **CARBOPLAN'ın saklanması**

Başlıkları yer almaktadır.

1. CARBOPLAN nedir ve ne için kullanılır?

CARBOPLAN 45 ml'lik enjeksiyonluk çözelti içeren 1 adet flakon şeklindedir. CARBOPLAN, etkin madde olarak 450 mg karboplatin içermektedir.

CARBOPLAN şeffaf, tip I cam flakon içerisinde renksiz, berrak, partikülsüz bir çözüldür.

CARBOPLAN antineoplastik (kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar) ağır metal kompleksleri grubuna ait, sitostatik (hücre bölünmesini durduran) olan bir ilaçtır.

CARBOPLAN tek başına veya diğer kanser ilaçlarıyla birlikte uygulanabilir.

CARBOPLAN aşağıdaki hastalıkların tedavisinde kullanılır:

- Over karsinomu (Yumurtalık kanseri),
- Germ hücreli tümörler,
- Küçük hücreli akciğer kanseri,
- Diğer kötü huylu kanserler:
- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kötü huylu akciğer zarı kanseri (mezotelyoma), meme kanseri, baş-boyun kanserleri (örn. larinks kanseri, nazofarinks kanseri), özofagus (yemek borusu) kanseri, mide kanseri, pankreas kanseri, idrar kesesi (mesane) kanseri, yumuşak doku ve kemik kanserleri, lenf kanserleri, primeri bilinmeyen maligniteler (öncül tümör bölgesinin saptanamadığı kanser türleri), cildin invazif yassı hücreli kanserleri (bir tür cilt kanseri), beyin tümörleri, melanom (bir tür cilt kanseri), nöroblastom (sinir sistemi kaynaklı bir kanser türü),

myelom (kanın plazma hücrelerinde görülen kanser türü), Wilm's tümörü (bir çeşit böbrek kanseri), hepatoblastom (kötü huylu karaciğer tümörü).

2. CARBOPLAN'ı kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

CARBOPLAN'ı aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer:

- Karboplatin veya platin içeren diğer ilaçlara karşı aşırı duyarlılığınız (alerjiniz) varsa,
- Hamileyseniz,
- Bebeğinizi emziriyorsanız,
- Şiddetli böbrek sorunlarınız varsa (kreatinin klerensi <30 ml/dakika),
- Kan hücrelerinizde bir dengesizlik varsa (ciddi miyelosüpresyon; kemik iliğinin yeterli kan hücresi üretmemesi),
- Kanamalı tümörleriniz varsa,
- Eş zamanlı olarak sarıhumma aşısı olmuşsanız,
- CARBOPLAN çocuklarda kullanılmamalıdır.

Bunlardan herhangi biri sizin için geçerliyse ve doktorunuz veya hemşireniz ile konuşmadıysanız, vakit geçirmeden ve ürünü kullanmadan konuşunuz.

Bu madde yalnızca, yeterli izlem ve gözetlemeye uygun koşullar altında uzman birimlerde bir onkoloji uzmanının nezaretinde kullanılmalıdır.

Tedaviden önce ve tedavi sırasında, kan sayımı ve karaciğer fonksiyonunun yanı sıra böbrek fonksiyonunuz da izlenecektir.

CARBOPLAN'ı aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ

Ciddi miyelosüpresyon gelişirse, size ilave transfüzyon (kan nakli) verilebilir.

Bulantı ve kusmayı önlemek için, her terapiden önce size ilaç verilecektir.

Alerjik reaksiyonlar infüzyonun (damardan ilacın aktarılmasının) başladığı dakikalarda oluşabilir.

Genellikle, CARBOPLAN ayda bir kereden daha sık verilmeyecektir.

Bu uyarılar geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

CARBOPLAN'ın yiyecek ve içecek ile kullanılması

CARBOPLAN yiyecek ve içeceklerle birlikte kullanılabilir.

Hamilelik

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

CARBOPLAN, ciddi doğum kusurlarına neden olabilir. Bu nedenle CARBOPLAN hamile kadınlarda kullanılmamalıdır.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Erkek hastalar:

CARBOPLAN uygulanan üreme çağındaki erkek hastalara, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki altı aylık sürede çocuk sahibi olmamaları önerilmektedir. CARBOPLAN tedavisinin üreme yeteneğı üzerindeki kalıcı etki olasılığı nedeniyle tedaviye başlanmadan önce erkek hastalara ayrıca spermlerin korunmasına yönelik danışmanlık hizmeti almaları önerilmektedir.

Emzirme

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

CARBOPLAN'ın anne sütüne geçip geçmediğı bilinmemektedir. Tedavi sırasında bebeğınızı emzirmeyiniz.

Araç ve makine kullanımı

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Bununla birlikte, CARBOPLAN bulantı, kusma, görme anormallikleri ve ototoksisiteye yol açabileceğinden, hastalar bu olayların araç ve makine kullanımı üzerindeki potansiyel etkisi konusunda uyarılmalıdır.

CARBOPLAN'ın içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

Bulunmamaktadır.

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı

CARBOPLAN'ı sarıhumma aşısıyla birlikte kullanmayınız.

CARBOPLAN'ın canlı (atenüe) aşılar ile kombinasyonu tavsiye edilmez.

CARBOPLAN'ın fenitoin (çeşitli tipte havale ve nöbetleri tedavi etmek için kullanılır) ile kombinasyonu tavsiye edilmez.

CARBOPLAN'ın aminoglikosidler (antibiyotikler) veya kıvrım diüretikleri (idrar söktürücüler) ile birlikte verilışı, böbreklerde ya da kulağın duyma ile denge fonksiyonlarında hasara yol açabilir.

CARBOPLAN'ın kemik iliğinde kan hücre oluşumunu etkilediğı bilinen ilaçlarla birlikte kullanılması tavsiye edilmez.

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. CARBOPLAN nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

Doktorunuz hastalığınıza bağılı olarak ilacınızın dozunu belirleyecek ve size uygulayacaktır. Normal olarak CARBOPLAN ayda bir kez infüzyon (sıvıları basınç altında olmaksızın, yalnız hava basıncıyla beden boşluğu içine, deri altına, dokular arasına, damar içine akıtma işlemi) şeklinde uygulanacaktır.

Uygulama yolu ve metodu:

CARBOPLAN, size uzman bir doktor tarafından, toplardamar içine uygulama yolu ile verilecektir.

Değişik yaş grupları:**Yaşlılarda kullanımı:**

65 yaşın üstündeki hastalarda hastanın fiziksel durumuna bağlı olarak ilk ve sonraki tedavi kürleri sırasında dozaj ayarlaması gerekebilir.

Çocuklarda kullanımı:

Çocuklarda CARBOPLAN kullanımı önerilmemektedir.

Özel kullanım durumları:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Kreatinin klerens değerleri < 60 ml/dak. olan hastalar, şiddetli miyelosüpresyona (kemik iliğinin baskılanması) yönelik daha yüksek risk altındadır.

Kreatinin klerensi dakikada 15 ml veya daha az olan hastalarda karboplatin kullanımına ilişkin tedavi tavsiyesine olanak verecek yeterli veriler mevcut değildir.

Eğer CARBOPLAN'ın etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz varsa doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla CARBOPLAN kullandıysanız:

Doktorunuz, durumunuza göre size doğru dozun verilmesini sağlayacaktır. Fazla kullanım durumunda, yan etkilerde artış yaşayabilirsiniz. Doktorunuz, bu yan etkiler için tedavi uygulayacaktır.

CARBOPLAN için özel bir antidot (zehirlenmede toksik etkiyi önleyici ilaç) yoktur.

CARBOPLAN'dan kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

CARBOPLAN'ı kullanmayı unutursanız:

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.

CARBOPLAN ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler:

CARBOPLAN ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler konusunda detaylı bilgi için doktorunuza danışınız.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlar gibi CARBOPLAN'ın içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Aşağıdakilerden biri olursa CARBOPLAN'ı kullanmayı durdurunuz ve DERHAL doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

Şiddetli alerjik reaksiyonlar (anafilaksis/anafilaktoid reaksiyonlar). Şiddetli alerjik reaksiyonun belirtileri arasında ani hırıltı veya göğüs sıkışması, göz kapakları, yüz ya da dudakların şişmesi, yüz kızarması, tansiyon düşüklüğü (hipotansiyon), çarpıntı (taşikardi), ürtiker, nefes darlığı (dispne), baş dönmesi ve anafilaktik şok yer alır.

Aşağıdaki yan etkiler, CARBOPLAN kullanıyorsanız görülebilir ve bu nedenle belirli önlemlere ve tedavilere ihtiyaç duyabilirsiniz.

Yan etkilerin tahmin edilen görülme sıklıkları:

Çok yaygın:	10 hastanın birinden fazla görülebilir.
Yaygın:	100 hastanın 1 ila 10'unda görülebilir.
Yaygın olmayan:	1000 hastanın 1 ila 10'unda görülebilir.
Seyrek:	10.000 hastanın 1 ila 10'unda görülebilir.
Çok Seyrek:	10.000 hastanın birinden az görülebilir.
Bilinmiyor:	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Çok yaygın:

- Alyuvar, akyuvar ve trombositlerdeki (kan hücreleri) değişiklikler (miyelosüpresyon)
- Anemi (kansızlık)
- Böbrekteki kreatinin klerensinde azalma ve kanda üre artışı
- Anormal karaciğer enzim düzeyleri
- Karın ağrısı
- Kandaki tuz düzeylerinde azalma
- Bulantı ve kusma

Yaygın:

- Hasta hissetme veya hasta olma, gribe benzer sendrom (enfeksiyonlar)
- Kanda bilirubin, kreatinin ve ürik asit artışı
- Alışılmadık morarma veya kanama (istenmeyen kanama durumları)
- İshal, kabızlık, dudakta yara veya ağız ülserleri (mükosit)
- Kızarıklık, kurdeşen, cilt kızarması, kaşıntı, yüksek ateş dahil alerjik reaksiyonlar
- Kulaklarda çınlama (tinnitus), duyuusal bozukluk ve duyma kaybı
- İğnelenme (periferik nöropati)
- Tat değişiklikleri
- Geçici olarak görme kaybı dahil geçici görsel rahatsızlıklar
- Kalp sorunları
- Nefes darlığı ve/veya öksürmeye neden olan akciğerlerin skarlaşması (deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda patolojik yara izi oluşması)
- Saç dökülmesi, ciltteki bozukluklar
- Ürogenital (genital ve idrar yolları sistemi ile ilgili) bozukluk
- Alışılmadık yorgunluk veya zayıflık hissi
- Vücut dayanıklılığında kayıp veya olmaması
- Tam veya kısmi görme kaybına neden olabilecek optik sinirde enflamasyon (optik nörit)

Sıklığı bilinmeyen ve diğer yan etkiler:

- Kısmi duyma kaybı
- Böbreklerdeki hasar (renal toksisite)
- İkincil habis (kötü huylu) tümörler
- Kendinizi hasta hissettiğiniz veya hasta olduğunuz için aldığınız ilaçlarla çoğu kez ilişkili merkezi sinir semptomları (belirtileri)
- Enfeksiyona dair bir kanıt olmaksızın ateş ve titremeler
- Enjeksiyon yeri çevresinde kızarıklık, şişme ve ağrı veya ölü deri (enjeksiyon yeri reaksiyonu)
- Düşük akyuvar seviyeleri nedeniyle yüksek ateşle birlikte iyi hissetmeme (febril nötropeni)
- Hayati tehlikesi olan enfeksiyonlar ve kanama
- İştah kaybı (anoreksi)
- Karaciğer fonksiyonunda ciddi bozukluk, hasar veya karaciğer hücrelerinin ölümü. Doktorunuz sizi takip etmek isteyebilir.

- Hemolitik-üremik sendrom (akut böbrek yetmezliği, kırmızı kan hücreleri sayısında azalma [mikroanjyopatik hemolitik anemi] ve düşük trombosit sayısı ile karakterize bir hastalık)
- Kalp yetmezliği, kalpteki kan damarlarının tıkanması, yüksek kan basıncı
- İne ya da bilinç kaybına neden olabilecek beyinde kanama.

Yan etkilerin raporlanması

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan “İlaç Yan Etki Bildirimi” ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.

5. CARBOPLAN’ın saklanması

CARBOPLAN’ı çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Ürün 25°C sıcaklıkta % 5 glukoz çözeltisinde 8 saat, 2 – 8°C arasında 24 saat; % 0.9 sodyum klorür çözeltisinde 25°C sıcaklıkta 8 saat, 2 – 8°C arasında 24 saat süreyle saklanabilir.

Tek bir kullanım içindir. Kullanılmayarak arta kalan çözeltiyi atınız.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajdaki son kullanma tarihinden sonra CARBOPLAN’ı kullanmayınız.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

*Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.*

Ruhsat sahibi:

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172 34755
Ataşehir-İSTANBUL
Tel: 0216 428 4029
Faks: 0216 428 4086

Üretim yeri:

VIANEX S.A.
Üretim Alanı: Tesis C
Marathonos Caddesi 16. km, Pallini/Attika/Yunanistan

Bu kullanma talimatı ... tarihinde onaylanmıştır.

AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR

Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

CARBOPLAN infüzyon çözeltisinin hazırlanmasında ve hem artan tıbbi ürünün hem de artan diğer çözücü ve çözeltilerin tamamının atılmasında sitotoksik ilaçlar için kullanılan standart prosedürleri ve zararlı atıkların imha edilmesi için yürürlükte olan yasal gereklilikleri göz önünde tutunuz ve bu gerekliliklere uygun olarak imha ediniz. Kullanılmış olan ürünleri ya da atık materyalleri "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha ediniz.

Geçimsizlikler

Karboplatinin antineoplastik aktivitesinde azalmayı ve çözelti oluşma riskini azaltmak için, enjeksiyonluk karboplatine temas edebilecek alüminyum parçalar içeren iğneler, şırıngalar, kateterler ve intravenöz infüzyon setlerini hazırlama veya uygulama için kullanmayınız.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Böbrek fonksiyonu normal olan ve daha önce tedavi uygulanmamış erişkin hastalar için önerilen karboplatin dozu, kısa süreli infüzyonla (15 ila 60 dakika) intravenöz yolla tek doz şeklinde uygulanan karboplatin 400 mg/m^2 vücut yüzey alanı şeklindedir. Tedaviyi, önceki enjeksiyonluk karboplatin küründen sonra 4 hafta süreyle tekrarlamayınız.

Daha önce miyelosüpresif tedavi ve/veya radyoterapi uygulanması veya anlamlı ölçüde düşük performans durumu gibi risk faktörleri olan hastalar için, başlangıç karboplatin dozunun $300\text{-}320 \text{ mg/m}^2$ vücut yüzey alanına düşürülmesi önerilmektedir.

Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda, karboplatin dozunu azaltınız ve glomerüler filtrasyon oranına göre yapınız.

65 yaşın üstündeki hastalarda, hastanın fiziksel durumuna bağlı olarak ilk ve sonraki tedavi kürleri sırasında dozaj ayarlaması gerekebilir.

Kreatinin klerens değerleri $< 60 \text{ ml/dak.}$ olan hastalardaki karboplatin dozunu, aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi böbrek fonksiyonlarına göre ayarlayınız. Karboplatin tedavisi, trombosit sayımı $\geq 100 \times 10^9/l$ ve lökosit sayımı $\geq 4 \times 10^9/l$ olduğu zaman başlatılabilir.

Karboplatin doz tayini:

Böbrek filtrasyon oranı (ml/dak)	Trombosit Sayım	Maksimum doz (mg)
> 100	$> 200 \times 10^9/l$	900
80 -100	$> 200 \times 10^9/l$	750
60 – 80	$> 200 \times 10^9/l$	600
> 50	$100 - 200 \times 10^9/l$	450
30 - 60	$> 200 \times 10^9/l$	450
30 - 60	$100 - 200 \times 10^9/l$	300
< 30	$< 0.1 \times 10^9/l$	Kullanılmamalıdır

Tedavinin ilk ayında haftalık ve bundan sonraki her tedavi kürü öncesinde kan sayımları yapınız. Lökosit ve/veya trombosit sayımları normal düzeylere gelmemiş ise doz azaltınız. Karboplatin böbrek yoluyla atıldığından ve nefrotoksik olduğundan, uygun doz, düzenli kan sayımı ve böbrek fonksiyonunun izlenmesiyle tayin edilir.

Karboplatin dozu, diğer kemik iliği veya nefrotoksik ilaçlarla kombinasyon halinde kullanıldığı zaman kontrol edilmelidir.

Yeterli verinin olmaması nedeniyle karboplatini çocuklarda kullanmayınız.

Karboplatin tedavisini, eğer tümörün tedaviye reaksiyon göstermediği, hastalığın tedaviye rağmen ilerlediği ve/veya yan etkilerin tolere edilemez olduğu durumlarda sonlandırınız.

Karboplatin yalnızca sitostatik tedavi konusunda deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

Karboplatin sadece intravenöz yolla kullanıma yöneliktir. Çözeltiyi kısa süreli (15 ila 60 dakika) intravenöz infüzyonla uygulayınız.

Çözelti % 5 glukoz çözeltisi veya % 0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilebilir.

Ürünün seyreltilmesine ilişkin talimatlar:

CARBOPLATIN’i seyreltmeden kullanmayınız.

Çözelti % 5 glukoz çözeltisi veya % 0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilebilir.

Mikrobiyolojik açıdan, seyreltilen çözeltiyi derhal kullanınız. Hemen kullanılması planlanmıyorsa çözeltinin uygun şekilde saklanmasından kullanıcı sorumludur (seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece % 5 glukoz çözeltisinde 25°C sıcaklıkta 8 saat, 2°- 8°C arasında 24 saat, % 0.9 sodyum klorür çözeltisinde 25°C sıcaklıkta 8 saat, 2°- 8°C arasında 24 saat süreyle saklanmalıdır).

Bu işlem aseptik koşullarda yapıldığında aşağıdaki stabilite verileri (fiziksel veya kimyasal) seyreltilmiş çözelti için geçerlidir:

Taşıyıcı Çözelti	Karboplatin Konsantrasyonu (mg/ml)	Koşullar	Stabilite Süresi (saat)
% 5 glukoz çözeltisi	0.5 – 3.0	25°C	8
		2°- 8°C	24
% 0.9 sodyum klorür çözeltisi	0.5 – 3.0	25°C	8
		2°- 8°C	24

Bununla birlikte % 0.9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilen infüzyonluk çözeltinin seyreltikten hemen sonra kullanılması önerilmektedir.

Karboplatin sadece intravenöz yolla kullanıma yöneliktir. Çözeltiyi kısa süreli (15 ila 60 dakika) intravenöz infüzyonla uygulayınız.

Karboplatin alüminyumla reaksiyona girdiğinden alüminyum içeren infüzyon malzemeleri, enjektörler ve enjeksiyon iğneleri ile kullanılmalıdır. Kullanıldığı taktirde çökelmeye neden olduğundan anti neoplastik aktivitenin azalmasına yol açmaktadır.