RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Carboplatino Pfizer Italia 50 mg/ 5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Carboplatino Pfizer Italia 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Carboplatino Pfizer Italia 450 mg/45 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Carboplatino Pfizer Italia 600 mg/60 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Carboplatino Pfizer Italia 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Ogni flaconcino (Onco-Tain®) da 5 ml contiene:
Principio attivo: carboplatino mg 50
Carboplatino Pfizer Italia 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Ogni flaconcino (Onco-Tain®) da 15 ml contiene:
Principio attivo: carboplatino mg 150
Carboplatino Pfizer Italia 450 mg/45 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Ogni flaconcino (Onco-Tain®) da 45 ml contiene:
Principio attivo: carboplatino mg 450
Carboplatino Pfizer Italia 600 mg/60 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
Ogni flaconcino (Onco-Tain®) da 60 ml contiene:
Principio attivo: carboplatino mg 600

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Soluzione iniettabile per uso endovenoso.
Soluzione chiara, da incolore a leggermente gialla, libera da particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento del carcinoma ovarico, trattamento del teratoma, trattamento del carcinoma del polmone a piccole cellule.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
La soluzione iniettabile di carboplatino è solo per uso endovenoso.

La dose consigliata di carboplatino in adulti non sottoposti in precedenza a trattamento e aventi una funzione renale normale è di 400mg/m^2, somministrata mediante un'unica infusione endovenosa in 15-60 minuti. La terapia non deve essere ripetuta fino a che non siano trascorse quattro settimane dal precedente ciclo di carboplatino e/o fino a quando la conta dei neutrofili raggiunga il valore di almeno 2.000 cellule/mm^3 e la conta delle piastrine di almeno 100.000 cellule/mm^3.

In base alle circostanze cliniche, si raccomanda una riduzione della dose del 20-25% in pazienti che presentino fattori di rischio, quali una precedente terapia mielosoppressiva ed una condizione fisiologica debilitata, particolarmente se anziani (ECOG-Zubrod 2-4 oppure Karnofsky inferiore a 80).

Si raccomanda di procedere alla determinazione del punto di massima depressione ematologica nadir mediante conteggi globulari settimanali, durante i primi cicli di terapia con carboplatino al fine di regolare il dosaggio nei successivi cicli di terapia.
Il carboplatino interagisce con l'alluminio formando un precipitato nero. Pertanto, per la preparazione o la somministrazione del farmaco, non si devono utilizzare aghi, siringhe, cateteri o set di somministrazione endovenosa contenenti parti in alluminio che possono entrare in contatto con il carboplatino.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nella fase di preparazione e somministrazione bisogna attenersi alle misure di sicurezza per la gestione delle sostanze pericolose. La preparazione deve avvenire da parte di personale addestrato sull'uso sicuro di tali medicinali che ha cura di indossare guanti protettivi, maschera facciale e camici protettivi.

Insufficienza renale:
I pazienti con valori della clearance della creatinina al di sotto di 60 ml/min sono a maggiore rischio di grave mielosoppressione. La frequenza di grave leucopenia, neutropenia o trombocitopenia è stata mantenuta sul valore del 25% con l'uso dei seguenti dosaggi raccomandati:

Clearance della Creatinina Basale	Dosaggio Iniziale (Giorno 1)
41-59 ml/min	250 mg/m^2 e.v.
16-40 ml/min	200 mg/m^2 e.v.

Non sono disponibili dati sufficienti sull'impiego di carboplatino in pazienti con valori di clearance della creatinina di 15 ml/min o meno tali da permettere una raccomandazione sul trattamento.

Tutte le suddette raccomandazioni si applicano al corso di trattamento iniziale. I dosaggi successivi devono essere modificati in funzione della tolleranza del paziente e al livello accettabile di mielosoppressione.

Uso nei bambini: non sono disponibili dati sufficienti per stabilire le dosi di carboplatino in campo pediatrico. Pertanto l'uso del farmaco nei bambini e nei lattanti non è consigliato.
Pazienti anziani: nei pazienti di età maggiore ai 65 anni, è necessario regolare la dose del carboplatino alle loro condizioni generali di salute durante il primo e successivi cicli terapeutici.
Terapia di associazione: il carboplatino è stato utilizzato in associazione ad altri agenti antineoplastici. In tali casi il dosaggio varia in funzione del protocollo clinico seguito.
In particolare, l'abbinamento con altri farmaci mielosoppressivi può richiedere variazioni della posologia e/o dei tempi di somministrazione, allo scopo di ridurre al minimo gli effetti indesiderati. Gli aggiustamenti di dosaggio devono essere effettuati in base allo schema di trattamento adottato e ai risultati dei controlli ematologici.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al carboplatino, ai farmaci contenenti platino o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il trattamento con Carboplatino Pfizer Italia è controindicato nelle seguenti condizioni:

- in presenza di una grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), salvo nei casi in cui secondo il giudizio del medico e del paziente, i possibili benefici del trattamento superino i rischi;
- in presenza di una grave mielosoppressione;
- in presenza di una sostanziale emorragia;
- pazienti con tumori emorragici;
- durante la gravidanza e l'allattamento (vedere anche al punto 4.6);
- utilizzo concomitante del vaccino della febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Il contenitore di questo medicinale è costituito di gomma latex. Può causare gravi reazioni allergiche.
Il carboplatino deve essere somministrato soltanto sotto il controllo di un medico qualificato, esperto nell'uso di agenti chemioterapici. Servizi di diagnosi e cura devono essere immediatamente disponibili per l'adozione di eventuali procedure di emergenza e possibili complicazioni.

Prima, durante e dopo la terapia occorre valutare regolarmente i parametri della funzionalità renale, epatica e quelli ematologici, particolarmente le piastrine, i globuli bianchi ed i valori di emoglobina, il medicinale deve

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

essere interrotto al riscontro di un anormale calo della funzione del midollo osseo o della funzione renale o epatica.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Tossicità ematologica
In pazienti trattati con carboplatino è stata segnalata anemia emolitica, con presenza di anticorpi sierologici indotti dal farmaco. Questo evento può essere fatale.

Sindrome uremico-emolitica (SEU)
La Sindrome uremico-emolitica (SEU) è un effetto indesiderato potenzialmente letale. La somministrazione di carboplatino deve essere interrotta ai primi segni di qualsiasi evidenza di anemia emolitica microangiopatica, come una rapida diminuzione dell'emoglobina associata a trombocitopenia, innalzamento della bilirubina sierica, della creatinina sierica, dell'azoto ureico nel sangue o della LDH. L'insufficienza renale può non essere reversibile con l'interruzione della terapia e potrebbe essere necessaria la dialisi.

La gravità della mielosoppressione aumenta nei pazienti sottoposti a trattamenti precedenti (in particolare con cisplatino) e/o con insufficienza renale. Il dosaggio iniziale di carboplatino in questi gruppi di pazienti deve essere opportunamente ridotto (vedere paragrafo 4.2) e gli effetti attentamente monitorati tramite frequenti controlli dell'emocromo eseguiti tra i cicli di trattamento. La terapia di combinazione con carboplatino ed altre forme di trattamento mielosoppressivo devono essere attentamente pianificati rispetto al dosaggio e all'intervallo di trattamento ciò al fine di ridurre gli effetti additivi.

Gli effetti mielosoppressivi possono sommarsi a quelli della chemioterapia concomitante. I pazienti con mielosoppressione grave e persistente sono ad alto rischio di complicanze infettive, compresi esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). Se si verifica uno qualsiasi di questi eventi, la somministrazione di carboplatino deve essere interrotta e deve essere presa in considerazione la modifica del dosaggio o l'interruzione della terapia.

La leucopenia, neutropenia, e trombocitopenia sono dose-dipendenti e dose-limitanti.

Il conteggio globulare periferico e i test di funzionalità renale devono essere controllati attentamente e frequentemente. I conteggi globulari devono essere effettuati prima dell'inizio della terapia con carboplatino e, successivamente, frequentemente, e all'insorgenza di tossicità, fino all'ottenimento del recupero. Oltre a consentire di tenere sotto controllo la tossicità, tali esami permettono di aiutare a stabilire il punto di massima depressione e il recupero dei parametri ematologici, e di ottenere un valido supporto per le successive modifiche del dosaggio. Nei pazienti trattati in monoterapia con carboplatino il giorno medio al nadir è il giorno 21 e il giorno 15 nei pazienti trattati con carboplatino in combinazione con altri agenti chemioterapici. In generale, i cicli intermittenti singoli di carboplatino non devono essere ripetuti fino a quando la conta dei leucociti, dei neutrofili e delle piastrine non siano ritornati nella norma. Il trattamento non deve essere ripetuto fino a 4 settimane dopo l'ultima terapia con carboplatino e/oppure fino a quando la conta dei neutrofili non sia almeno di 2.000 cellule/mm^3 e la conta delle piastrine di almeno 100.000 cellule/mm^3. Normalmente il recupero avviene in 5-6 settimane.
Una riduzione più pronunciata delle piastrine si osserva in pazienti sottoposti precedentemente a chemioterapia mielodepressiva estensiva rispetto ai pazienti non sottoposti a tale trattamento.
L'anemia è frequente e cumulativa ma solo raramente richiede trasfusioni.

Leucemia secondaria
La leucemia promielocitica acuta (LPA) e la sindrome mielodisplastica (SMD)/leucemia mieloide acuta (LMA) sono state segnalate anni dopo la terapia con carboplatino e altri trattamenti antineoplastici.

Malattia epatobiliare

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Malattia veno-occlusiva epatica
Sono stati segnalati casi di malattia veno-occlusiva epatica (sindrome da ostruzione sinusoidale), alcuni dei quali sono stati fatali. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di anomalie della funzionalità epatica o ipertensione portale non chiaramente dovuti alle metastasi epatiche.

Tossicità renale
Nei pazienti con insufficienza renale, l'effetto del carboplatino sul sistema ematopoietico è più pronunciato e di maggiore durata rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. In questo gruppo di pazienti la terapia con carboplatino deve essere eseguita con particolare cautela (vedere paragrafo 4.2).

La tossicità renale non costituisce generalmente motivo di limitazione della dose. L'idratazione pre- e post-trattamento non è necessaria. La compromissione della funzionalità renale è più probabile in seguito a terapia con cisplatino e in generale a chemioterapia.

Sindrome da lisi tumorale (SLT)
Successivamente alla sua immissione sul mercato, in pazienti ai quali viene somministrato carboplatino, da solo o in combinazione con altri agenti chemioterapici, è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale (SLT). I pazienti ad alto rischio di SLT, quali quelli con alto tasso proliferativo, carico tumorale elevato e alta sensibilità agli agenti citotossici, devono essere attentamente monitorati e devono essere adottate le precauzioni appropriate.

Tossicità neurologica
Sebbene la tossicità neurologica periferica sia normalmente un evento comune e di modesta entità, che si limita a parestesia, e rallentamento dei riflessi osteotendinei, viene riscontrata più frequentemente in pazienti precedentemente trattati con cisplatino e/o aumenta nei pazienti di età superiore ai 65 anni.
Va condotto il monitoraggio in aggiunta alla verifica a intervalli regolari degli esami neurologici.

I disturbi visivi, compresa la perdita della vista, sono stati segnalati dopo trattamento con carboplatino dopo dosaggi maggiori di quelli raccomandati nei pazienti con insufficienza renale. La vista sembra recuperarsi totalmente o in maniera significativa entro settimane dall'interruzione di questi alti dosaggi.

Reazioni allergiche
Come per gli altri farmaci a base di platino le reazioni allergiche si manifestano più frequentemente durante la somministrazione e richiedono l'interruzione dell'infusione. In questi casi deve essere instaurato un trattamento sintomatico appropriato. Sono state segnalate reazioni incrociate, a volte fatali, con tutti i composti a base di platino (vedere i paragrafi 4.3 e 4.8).

Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)
Sono stati riportati casi di sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS) in pazienti trattati con carboplatino in combinazione con altri agenti chemioterapici.
La RPLS è una condizione neurologica rara che evolve rapidamente, reversibile dopo interruzione del trattamento, che può comprendere convulsioni, ipertensione, cefalea, confusione, cecità e altri disturbi visivi e neurologici (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di RPLS si basa sulla conferma mediante tecniche radiologiche cerebrali, preferibilmente tramite la risonanza magnetica per immagini (MRI).

Uso in geriatria
Negli studi di trattamenti di combinazione con carboplatino e ciclofosfamide, negli anziani, rispetto ai giovani pazienti, trattati con carboplatino era più probabile lo sviluppo di grave trombocitopenia. Siccome la funzione renale negli anziani è spesso ridotta, per la determinazione del dosaggio questa deve essere valutata (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Altre reazioni
I difetti dell'udito sono stati spesso segnalati nel corso del trattamento con carboplatino. L'ototossicità potrebbe essere più marcata nei bambini. Il rischio di ototossicità può aumentare in seguito alla somministrazione concomitante di altri farmaci ototossici (ad es. aminoglicosidi) (vedere paragrafo 4.5). Sono stati segnalati casi di perdita dell'udito a manifestazione tardiva nei pazienti pediatrici. In questi pazienti si raccomanda il controllo audiometrico a lungo termine.

La somministrazione di vaccini vivi o vivi-attenuati in pazienti immunocompromessi da agenti chemioterapici compreso il carboplatino, può causare gravi o fatali infezioni. La vaccinazione con vaccini vivi deve essere evitata nei pazienti trattati con carboplatino. I vaccini inattivi o attenuati possono essere somministrati; tuttavia la risposta a questi vaccini potrebbe risultare ridotta.

Il potenziale carcinogenetico del carboplatino non è stato stabilito, tuttavia sostanze con meccanismo d'azione simile hanno dimostrato di essere carcinogeniche.
Non utilizzare strumenti contenenti alluminio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Per l'aumentato rischio trombotico nelle malattie tumorali, l'uso degli anticoagulanti è frequente. La variabilità intra-individuale della coagulazione nelle malattie, in aggiunta alla eventuale interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia anticancro, può richiedere un aumento della frequenza del monitoraggio dell'INR quando il paziente è trattato con gli anticoagulanti orali.

Uso controindicato di trattamenti concomitanti
- Vaccino della febbre gialla: rischio di decesso per disseminazione sistemica della malattia (vedere paragrafo 4.3).

Uso non raccomandato nei trattamenti concomitanti
- Vaccini vivi attenuati (fatta eccezione della febbre gialla): rischio di disseminazione sistemica possibilmente fatale. Questo rischio aumenta nei soggetti già immunosoppressi a causa della loro malattia di base. Usare vaccini inattivati laddove questo sia disponibile (poliomielite).

- Fenitoina, fosfenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni (conseguente al calo dell'assorbimento dall'apparato digerente della fenitoina da parte del farmaco citotossico che porta ad una diminuzione dei livelli sierici di fenitoina) o rischio di maggiore tossicità o perdita dell'efficacia del farmaco citotossico (secondario all'aumentato metabolismo epatico da parte della fenitoina).

Da valutare nei trattamenti concomitanti
- Ciclosporina (e per estrapolazione tacrolimus e sirolimus): eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.
- Aminoglicosidi: l'uso concomitante di carboplatino con gli antibiotici aminoglicosidici deve essere valutato con cautela per il rischio di nefrotossicità e ototossicità cumulativa in particolare nei pazienti con insufficienza renale.
- Diuretici dell'ansa: l'uso concomitante di carboplatino con i diuretici dell'ansa deve essere valutato con cautela per il rischio di nefrotossicità e ototossicità cumulativa.

La terapia combinata con altri farmaci mielosoppressivi può rendere necessarie variazioni posologiche e/o dei tempi di somministrazione del carboplatino, al fine di evitare la comparsa di effetti tossici cumulativi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare una gravidanza durante il trattamento con carboplatino e di usare una contraccezione efficace durante il trattamento con carboplatino e per almeno sei mesi dopo l'ultima dose. Gli uomini con partner femminili in età fertile devono essere avvisati di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con carboplatino e per almeno sei mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza
Il carboplatino può causare danno al feto quando somministrato alla donna incinta. La soluzione iniettabile di carboplatino ha dimostrato di essere embriotossica e teratogena nei ratti trattati con il farmaco durante la organogenesi, pertanto il suo uso è controindicato in gravidanza e le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi adeguati (vedere anche al paragrafo 4.4).
Se il farmaco venisse usato durante la gravidanza, oppure se la paziente resta incinta mentre è in trattamento con questo medicinale, la paziente deve essere informata dei potenziali rischi per il feto. Alle donne in età fertile si deve consigliare di evitare una gravidanza durante la terapia con carboplatino.

Allattamento
Il passaggio del carboplatino nel latte materno non è stato accertato. Se il trattamento dovesse risultare necessario durante l'allattamento, l'allattamento deve essere interrotto.

Fertilità
La fertilità maschile e femminile può essere influenzata dal trattamento con carboplatino (vedere paragrafo 5.3). Sia gli uomini che le donne dovrebbero chiedere consigli per la conservazione della fertilità prima del trattamento con carboplatino.
La soppressione delle gonadi con risultante amenorrea o azoospermia può insorgere nei pazienti in trattamento con antineoplastici. Questi effetti sembrano essere correlati alla dose e alla durata del trattamento e possono essere irreversibili. Anticipare il grado di insufficienza della funzione testicolare od ovarica è complicato dall'uso frequente dell'associazione di diversi antineoplastici, rendendo così difficile stabilire gli effetti dei singoli farmaci.

Agli uomini in età sessualmente matura trattati con carboplatino viene consigliato di non procreare durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'interruzione dello stesso. Agli uomini viene consigliato di chiedere consulenza medica sulla conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia per il rischio di infertilità irreversibile secondaria al trattamento con carboplatino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, il carboplatino può causare nausea, vomito, anomalie della vista e ototossicità. Ne consegue quindi che, i pazienti devono essere avvertiti del potenziale effetto di questi eventi sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati
La frequenza degli eventi avversi che seguono si basa su dati cumulativi di 1.893 pazienti trattati con carboplatino iniettabile come agente singolo e sull'esperienza successiva all'immissione in commercio.

L'elenco viene presentato per classe di organi e sistemi, con la terminologia MedDRA, secondo la seguente frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (< 1/10.000), e non noto (non può essere stimato sui dati disponibili).

Sistema organi e classe	**Frequenza**	**Reazione Avversa**
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezioni*
	Non noto	Polmonite
Tumori benigni, maligni e non	Non noto	Tumori secondari al trattamento

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sistema organi e classe	Frequenza	Reazione Avversa
specificati (cisti e polipi compresi)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Comune	Emorragia*
	Non noto	Insufficienza del midollo osseo, neutropenia febbrile, sindrome uremico-emolitica (SEU), anemia emolitica (a volte fatale)
Patologie del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità, reazioni tipo anafilattoidi
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Non noto	Disidratazione, anoressia, iponatriemia, sindrome da lisi tumorale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia periferica, parestesia, diminuzione dei riflessi osteotendinei, disturbi del sistema sensoriale, disgeusia
	Non noto	Accidenti cerebrovascolari*, encefalopatia, sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi visivi (comprende rari casi di perdita della vista)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Ototossicità
	Molto raro	Ipoacusia
Patologie cardiache	Comune	Disturbi cardiovascolari*
	Non noto	Insufficienza cardiaca*, Sindrome di Kounis (Angina allergica vasospastica)
Patologie vascolari	Non noto	Embolismo*, ipertensione, ipotensione, disordini veno-occlusivi (fatali)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Disturbi della respirazione, malattia interstiziale polmonare, broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, nausea, dolore addominale
	Comune	Diarrea, stipsi, disordini delle mucose
	Non noto	Pancreatite, stomatite
Patologie epatobiliari	Non noto	Aumento dei valori dei test della funzionalità epatica. Necrosi acuta fulminante delle cellule epatiche dopo alti dosaggi di carboplatino.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia, patologie cutanee
	Non noto	Orticaria, rash, eritema, prurito
Patologie muscoloscheletriche, del tessuto connettivo e delle ossa	Comune	Patologie muscoloscheletriche
Patologie renali ed urinarie	Comune	Disordini urogenitali
	Non comune	Anomalie della funzione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Comune	Astenia
	Non noto	Necrosi del sito di iniezione, reazione

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Sistema organi e classe	Frequenza	Reazione Avversa
somministrazione		nel sito di iniezione, stravaso nel sito di iniezione, eritema del sito di iniezione, malessere
Esami di laboratorio	Molto comune	Clearance renale della creatinina diminuita, aumento dell'azotemia, fosfatasi alcalina ematica aumentata, aumento delle aspartato aminotransferasi, test della funzionalità epatica anormali, sodio diminuito, potassio diminuito, calcio diminuito, magnesio diminuito
	Comune	Bilirubina aumentata, creatina aumentata, acido urico aumentato

* Fatale in <1%, eventi cardiovascolari fatali in <1% comprende l'insufficienza cardiaca, embolismo, e la combinazione di incidenti cerebrovascolari.

Patologie del sistema emolinfopoietico:
La mielosoppressione rappresenta la tossicità dose-limitante del carboplatino. È generalmente reversibile e non cumulativa quando il carboplatino viene utilizzato come unico agente, seguendo le frequenze di somministrazione consigliate.
Nei pazienti con valori basali normali, la trombocitopenia con conta delle piastrine al di sotto di 50.000/mm^3 si manifesta nel 25% dei pazienti, la neutropenia con conta dei granulociti inferiore a 1.000/mm^3 nel 18% dei pazienti, e la leucopenia con conta dei globuli bianchi al di sotto di 2.000/mm^3 nel 14% dei pazienti. Il nadir normalmente compare al 21 giorno. La mielosoppressione può peggiorare dalla combinazione di carboplatino iniettabile con altri composti mielosoppressivi o con altre forme di trattamento.

La mielotossicità è più grave in pazienti già sottoposti a trattamenti, in particolare nei pazienti con anamnesi positiva di trattamento con cisplatino e nei pazienti con insufficienza renale. I pazienti con uno stato di salute modesto hanno riportato un aumento della leucopenia e della trombocitopenia. Questi effetti, sebbene normalmente reversibili, hanno causato infezioni e complicanze emorragiche, rispettivamente, nel 4% e 5% dei pazienti trattati con carboplatino iniettabile. Tali complicanze hanno causato il decesso in meno dell'1% dei pazienti.

L'anemia con valori di emoglobina inferiore a 8 g/dL è stata segnalata nel 15% dei pazienti con valori basali nella norma. L'incidenza dell'anemia aumenta con l'aumentare delle esposizioni al carboplatino iniettabile.
È stata anche segnalata anemia emolitica (a volte fatale).
In casi isolati, si è verificata una sindrome uremico-emolitica (SEU).

Patologie del sistema immunitario:
Reazioni tipo anafilattiche, a volte fatali, possono insorgere nei minuti successivi all'iniezione del medicinale: edema facciale, dispnea, tachicardia, calo della pressione arteriosa, orticaria, shock anafilattico, broncospasmo.

Patologie del sistema nervoso:
La neuropatia periferica (soprattutto parestesie e calo dei riflessi osteotendinei) è stata segnalata nel 4% dei pazienti trattati con carboplatino. Sono a maggiore rischio i pazienti di età superiore ai 65 anni, i pazienti già trattati con cisplatino e in aggiunta i pazienti trattati per periodi di tempo prolungato con carboplatino.
Le parestesie presenti prima del trattamento, soprattutto se provocate dal cisplatino, possono persistere o aggravarsi durante la terapia al carboplatino (vedere anche al paragrafo 4.4).

I disturbi sensori con rilevante valore clinico (ad es. disturbi della vista e modifiche del gusto) sono stati registrati nell'1% dei pazienti.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La frequenza cumulativa degli effetti collaterali neurologici sembra aumentare nei pazienti trattati con carboplatino in combinazione e sembra anche essere correlata alla protratta esposizione cumulativa.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Nel 15% dei pazienti è presente una diminuzione subclinica dell'acutezza auditiva al di fuori della soglia uditiva con insufficienza nella gamma delle alte frequenze (4.000-8.000 Hz), stabilita mediante audiogrammi. Tinnito viene segnalato comunemente. Nei pazienti che hanno sviluppato una perdita di udito in seguito alla terapia con cisplatino, tale menomazione può persistere o peggiorare. Sono stati segnalati casi molto rari di ipoacusia.

Patologie cardiache:
Sono stati segnalati casi isolati di eventi cardiovascolari (insufficienza cardiaca, embolismo) ed anche casi isolati di incidenti cerebrovascolari;sindrome di Kounis.

Patologie gastrointestinali:
Il vomito è segnalato nel 65% dei pazienti, di cui un terzo nella forma grave. La nausea si manifesta in un ulteriore 15%. I pazienti già trattati (in particolare in quelli già trattati con cisplatino) sembrano essere maggiormente soggetti al vomito. La nausea e il vomito si presentano generalmente solo dopo 6-12 ore dalla somministrazione di carboplatino e scompaiono entro 24 ore.
Essi sono immediatamente controllati (o possono essere prevenuti) mediante il ricorso ad antiemetici.
È più probabile che si manifesti il vomito quando carboplatino iniettabile viene somministrato in combinazione con altri composti emetogenici.

Gli altri disturbi gastro-intestinali erano dolore nell'8% dei pazienti, diarrea, e stipsi nel 6% dei pazienti.

Patologie epatobiliari:
Le variazioni della funzione epatica, nei pazienti con valori basali nella norma, comprendevano un aumento della bilirubina totale nel 5%, SGOT nel 15%, SGPT e fosfatasi alcalina nel 24% dei pazienti. Queste variazioni normalmente erano di grado modesto e reversibili nella metà circa dei pazienti.
In un numero limitato di pazienti trattati con dosaggi molto alti di carboplatino e trapianto autologo del midollo osseo sono stati segnalati gravi aumenti dei valori della funzionalità epatica.
Sono stati riportati casi di necrosi acuta fulminante delle cellule epatiche dopo alti dosaggi di carboplatino.

Patologie renali ed urinarie:
Quando somministrato alle dosi abituali, lo sviluppo di anomalie della funzione renale è risultato essere un evento non comune, sebbene il carboplatino veniva somministrato nei pazienti senza che questi venissero idratati con grossi volumi di liquidi e/o diuresi forzata. L'aumento della creatinina sierica è segnalata nel 6% dei pazienti, l'aumento dell'azotemia nel 14% e della uricemia nel 5% dei pazienti. Questi eventi normalmente sono di modesta entità e reversibili nella metà circa dei pazienti. La clearance della creatinina si è dimostrata essere il parametro più sensibile per l'identificazione della funzionalità renale nei pazienti trattati con carboplatino. Nel ventisette per cento (27%) dei pazienti con valore basale di 60 ml/min o maggiore, si registra un calo della clearance della creatinina durante la terapia con carboplatino.

Elettroliti:
Diminuzione dei livelli sierici di sodio, potassio, calcio e magnesio segnalati, rispettivamente, nel 29%, 20%, 22%, e 29% dei pazienti. In particolare, sono stati segnalati casi di iponatremia precoce. La perdita degli elettroliti è di modesta entità e nella maggior parte dei casi non causa una sintomatologia clinica.

Altri effetti indesiderati:
Neoplasmi benigni, maligni e aspecifici (che comprendono le cisti e i polipi):
Sono stati segnalati tumori acuti secondari dopo terapia di associazione con citostatici a base di carboplatino.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati occasionalmente osservati casi di alopecia, febbre e brividi, mucositi, astenia, malessere e disgeusia.
Sono stati occasionalmente osservati casi di accidenti cerebrovascolari (insufficienza cardiaca, embolismo).
Sono stati segnalati casi di ipertensione.

Patologie sistemiche e del sito di somministrazione:
Sono state segnalate reazioni nel sito di iniezione (bruciore, dolore, rossore, gonfiore, orticaria, necrosi secondaria a stravaso).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
Non è noto un antidoto al sovradosaggio di carboplatino. Durante le sperimentazioni cliniche non si sono verificati casi di sovradosaggio. Qualora ciò avvenisse, il paziente può dover essere protetto dalle complicazioni legate alla mielosoppressione ed ai danni renali ed epatici e alla insufficienza della funzione uditiva. L'impiego di dosaggi maggiori di quelli raccomandati di carboplatino è stato associato a perdita della vista (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: antineoplastici
Codice ATC: L01XA02
Il carboplatino, elemento analogo al cisplatino, interferisce con i legami crociati tra filamenti complementari del DNA nelle cellule che vengono in contatto con il farmaco. La reattività del DNA è stata correlata alla citotossicità.

Pazienti pediatrici: non è stata stabilita la sicurezza ed efficacia d'uso di carboplatino nei bambini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Dopo un'ora dall'infusione (20-520 mg/mq) i livelli plasmatici di platino totale e di platino libero (ultrafiltrabile) decadono in modo bifasico seguendo una cinetica di primo ordine. Per il platino libero il tempo di assimilazione della fase iniziale (t alfa) è di 90 minuti circa, mentre il tempo di assimilazione della fase successiva (t beta) è di 6 ore circa. Nelle prime 4 ore dopo la somministrazione, tutto il platino libero si presenta sotto forma di carboplatino. Il carboplatino viene escreto principalmente attraverso filtrazione glomerulare nelle urine, con eliminazione del 65% della dose entro 24 ore. La maggior parte del farmaco viene escreta entro le prime 6 ore. Circa il 32% della dose viene eliminato in forma immutata. Il legame con le proteine plasmatiche è pari all'85-89% entro 24 ore dalla somministrazione, mentre nelle prime 4 ore è pari al 29% della dose. Nei pazienti con alterata funzionalità renale è necessario ridurre le dosi a causa della alterata farmacocinetica del carboplatino.

La clearance del carboplatino è stata segnalata variare dalle 3 alle 4 volte nei bambini. Come nei pazienti adulti, i dati pubblicati suggeriscono che la funzionalità renale potrebbe contribuire alla variabilità della clearance del carboplatino.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Dagli studi di tossicità per somministrazione endovenosa singola e multipla ripetuta per più cicli terapeutici, il carboplatino è risultato rispetto al cisplatino, a parità di efficacia, meno nefrotossico (da 7,5 a 48 volte), meno ototossico (8 volte), meno emetizzante (12-70 volte) e meno letale (8-12 volte).
Le DL50 nel topo e nel ratto sono risultate rispettivamente di 545 mg/mq e di 799 mg/mq.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In queste specie animali sia dopo somministrazione singola che ripetuta, la tossicità più rilevante emersa per il carboplatino interessa il sistema ematopoietico ed è caratterizzata da anemia reversibile, neutropenia e piastrinopenia. In molteplici modelli sperimentali il carboplatino ha mostrato effetti mutageni e teratogeni; in particolare si è rivelato mutagenico per le cellule mammarie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non utilizzare strumenti contenenti alluminio (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Carboplatino Pfizer Italia 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
- Flaconcino (Onco-Tain®) di vetro chiaro tipo I costituito da un rivestimento esterno di plastica termoretraibile anti-spandimento in caso di rottura del flacone, con chiusura contenente 5 ml di soluzione dosata a 10 mg/ml di carboplatino.

Carboplatino Pfizer Italia 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
- Flaconcino (Onco-Tain®) di vetro chiaro tipo I costituito da un rivestimento esterno di plastica termoretraibile anti-spandimento in caso di rottura del flacone, con chiusura contenente 15 ml di soluzione dosata a 10 mg/ml di carboplatino.

Carboplatino Pfizer Italia 450 mg/45 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
- Flaconcino (Onco-Tain®) di vetro chiaro tipo I costituito da un rivestimento esterno di plastica termoretraibile anti-spandimento in caso di rottura del flacone, con chiusura contenente 45 ml di soluzione dosata a 10 mg/ml di carboplatino.

Carboplatino Pfizer Italia 600 mg/60 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
- Flaconcino (Onco-Tain®) di vetro chiaro tipo I costituito da un rivestimento esterno di plastica termoretraibile anti-spandimento in caso di rottura del flacone, con chiusura contenente 60 ml di soluzione dosata a 10 mg/ml di carboplatino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I farmaci somministrati per via parenterale, prima della somministrazione, devono essere sottoposti ad ispezione visiva per verificare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni del colore, ogniqualvolta la soluzione e il contenitore lo permettano. Se si osserva la presenza di particolato, agitare e ispezionare nuovamente. Utilizzare la soluzione unicamente se è trasparente e priva di particelle.

Stabilità in uso:

La stabilità chimico-fisica in uso di carboplationo soluzione per infusione non diluita è stata dimostrata in flaconcini con tappo perforato per 14 giorni quando conservati tra 2°C e 8°C, lontano dalla luce.

Carboplatino soluzione per infusione può essere diluito in Glucosio 5% e somministrato per infusione endovenosa. La stabilità chimico fisica in uso è stata dimostrata per 56 giorni alle concentrazioni finali di 0,2 mg/ml e 3,5 mg/ml quando conservata tra 2°C e 8°C in sacche infusionali non di PVC (poliolefine) e conservate lontano dalla luce.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Carboplatino soluzione per infusione può anche essere diluito in Soluzione di Sodio Cloruro 0,9% e somministrato per infusione endovenosa. La soluzione infusionale è stabile da un punto di vista fisico chimico per 24 ore quando conservata tra 2°C e 8°C e fino a 8 ore quando conservata a 22°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale, che non contiene agenti antimicrobici, deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente i tempi di conservazione in uso e le modalità di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non sono superiori a 24 ore tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni di asepsi controllate e validate.

CONSIGLI PER LA MANIPOLAZIONE
Il carboplatino deve essere preparato per la somministrazione soltanto da professionisti che siano stati addestrati al suo uso. Il personale che esegue tali operazioni deve essere adeguatamente protetto da vestiti, guanti e schermo per gli occhi. Si consiglia al personale in stato interessante di non manipolare agenti chemioterapici. In caso di contatto con la pelle o con gli occhi, la zona interessata deve essere lavata abbondantemente con acqua o con una normale soluzione salina. Per curare la momentanea irritazione della pelle è possibile utilizzare una crema blanda. In caso di contatto con gli occhi, si consiglia di consultare il medico.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Carboplatino Pfizer Italia 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
A.I.C. no. 028491013
Carboplatino Pfizer Italia 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
A.I.C. no. 028491025
Carboplatino Pfizer Italia 450 mg/45 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
A.I.C. no. 028491037
Carboplatino Pfizer Italia 600 mg/60 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
A.I.C. no. 028491076

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Carboplatino Pfizer Italia 50 mg/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
- 10.12.1997
Carboplatino Pfizer Italia 150 mg/15 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
- 10.12.1997
Carboplatino Pfizer Italia 450 mg/45 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
- 10.12.1997
Carboplatino Pfizer Italia 600 mg/60 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
– 12.04.2001
Rinnovo 23 aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 18/02/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco