

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**CARBOPLATINO Pfizer 50 mg/5 ml soluzione per infusione**  
**CARBOPLATINO Pfizer 150 mg/15 ml soluzione per infusione**  
**CARBOPLATINO Pfizer 450 mg/45 ml soluzione per infusione**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone da 5 ml contiene:  
principio attivo: carboplatino 50 mg  
Ogni flacone da 15 ml contiene:  
principio attivo: carboplatino 150 mg  
Ogni flacone da 45 ml contiene:  
principio attivo: carboplatino 450 mg  
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

CARBOPLATINO Pfizer è indicato per il trattamento dei seguenti tumori solidi:

- . carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata;
- . carcinoma del polmone a piccole cellule;
- . carcinoma epidermoide della testa e del collo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Carboplatino Pfizer deve essere usato solo per via endovenosa. La dose raccomandata per pazienti adulti non trattati precedentemente, con funzionalità renale normale, è di 400 mg/m<sup>2</sup> in una singola dose, tramite infusione endovenosa della durata di 15-60 minuti. Ulteriori cicli non devono essere ripetuti prima di quattro settimane e/o fino a quando la conta dei neutrofili non sia di almeno 2.000 cellule/mm<sup>3</sup> e la conta delle piastrine di almeno 100.000 cellule/mm<sup>3</sup>.

Nei pazienti che presentano fattori di rischio a causa di precedenti trattamenti mielosoppressivi, nei pazienti anziani o nei pazienti con il livello di performance basso (ECOG-Zubrod 2-4 o Karnofsky inferiore a 80) è consigliabile una riduzione del dosaggio iniziale pari al 20-25%.

Si raccomanda di determinare il nadir ematologico con controlli settimanali della crasi ematica durante il primo ciclo di trattamento con il carboplatino iniettabile al fine di effettuare i successivi adeguamenti di dosaggio per i cicli successivi di terapia.

Aghi o set per somministrazione E.V. che contengono parti di alluminio che possono entrare in contatto con il carboplatino iniettabile, non devono essere utilizzati per la preparazione e la somministrazione. Il carboplatino interagisce con l'alluminio causando la formazione di un precipitato e/o una perdita di potenza.

Durante la preparazione e la somministrazione devono essere rispettate le misure di sicurezza relative alle sostanze pericolose. La preparazione deve essere effettuata da personale addestrato in condizioni di sicurezza indossando guanti, mascherina e tuta di protezione.

**Pazienti con funzionalità renale compromessa:**

Poiché il carboplatino viene escreto per via renale ed è nefrotossico, il dosaggio ottimale deve essere determinato in base a frequenti controlli del nadir ematologico e della funzionalità renale. La posologia consigliata nei pazienti con un'alterata funzionalità renale è basata sulla clearance creatinica.

I pazienti con valori di clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min sono a maggior rischio di grave mielosoppressione. La frequenza di leucopenia grave, neutropenia o trombocitopenia si mantiene a circa il 25% con i seguenti dosaggi raccomandati:

Clearance creatinica	Dose iniziale di carboplatino (Giorno 1)
41-59 ml/min	250 mg/m <sup>2</sup> ev
16-40 ml/min	200 mg/m <sup>2</sup> ev

Non esistono dati sufficienti sull'uso di carboplatino in pazienti con clearance creatinica di 15 ml/min o meno per consentire le raccomandazioni al trattamento.

Tutte le dosi raccomandate sopra riportate si applicano al ciclo di trattamento iniziale.

I dosaggi successivi devono essere regolati in base alla tolleranza del paziente ed a un livello di mielosoppressione accettabile.

**Popolazione pediatrica:**

Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire le dosi di carboplatino raccomandate per la popolazione pediatrica.

**Terapia di associazione:**

Il carboplatino è stato utilizzato in associazione ad altri agenti antineoplastici e il dosaggio varia in funzione del protocollo clinico seguito. Gli aggiustamenti di dosaggio devono essere effettuati in base allo schema di trattamento adottato e ai risultati ottenuti dai controlli ematologici.

**Pazienti anziani**

Nei pazienti di oltre 65 anni di età, è necessario un aggiustamento della dose di carboplatino in base alla condizione generale, sia durante il primo ciclo di trattamento che durante i successivi cicli terapeutici.

**Istruzioni per la preparazione e l'uso**

Il carboplatino è un farmaco citotossico; devono quindi essere prese appropriate misure di sicurezza durante l'uso.

Come per tutti gli altri agenti antineoplastici, CARBOPLATINO Pfizer deve essere maneggiato da personale addestrato, in un'area appositamente designata (preferibilmente in una cappa a flusso laminare adeguata per trattare composti citotossici).

Il personale dovrà indossare guanti di protezione e in caso di contatto accidentale della soluzione con pelle e mucose, l'area interessata deve essere immediatamente lavata con abbondante acqua e sapone.

Si raccomanda che farmaci citotossici, quale il carboplatino, non vengano maneggiati da personale femminile in stato di gravidanza.

Si raccomanda l'uso di siringhe Luer-Lock. E' preferibile utilizzare aghi a foro largo per minimizzare la pressione e la possibile formazione di gas.

Gli oggetti utilizzati per la preparazione di soluzioni di CARBOPLATINO Pfizer o adibiti alla raccolta di rifiuti corporei, devono essere eliminati in sacchetti di polietilene con doppia chiusura ed inceneriti a 1100°C.

Diluizione: Carboplatino Pfizer può essere diluito con soluzioni iniettabili di glucosio al 5% o cloruro di sodio 0,9% fino a concentrazioni minime di 0,5 mg/ml (vedere paragrafo 6.6).

Si raccomanda di non diluire carboplatino con soluzioni di cloruro di sodio 0,9% per l'infusione endovenosa prolungata, in quanto il carboplatino subisce una degradazione del 5% circa della concentrazione iniziale nell'arco di 24 ore e può essere convertito a cisplatino, con un aumento del rischio di tossicità.

#### Procedure da seguire in caso di versamento della soluzione

In caso di versamento della soluzione, è necessario limitare l'accesso nell'area interessata. Il personale dovrà indossare due paia di guanti (gomma latex), una maschera respiratoria, un camice di protezione ed occhiali di sicurezza. Limitare lo spargimento della soluzione rovesciata utilizzando materiale assorbente, ad esempio carta, segatura o ghiaia assorbente (per animali). E' possibile utilizzare anche : acido solforico 3M, potassio permanganato 0,3M (2:1) o ipoclorito di sodio al 5%. Il materiale assorbente utilizzato ed eventuali altri scarti devono essere raccolti, messi in contenitori di plastica, sigillati ed etichettati in maniera appropriata. I rifiuti citotossici devono essere considerati pericolosi o tossici e muniti di etichetta riportante in modo chiaro la seguente dicitura : "RIFIUTI CITOTOSSICI DA INCENERIRE A 1100°C". I rifiuti devono essere inceneriti a 1100°C per almeno 1 secondo. Ripulire l'area dove si è verificato il versamento con abbondante acqua.

### 4.3 Controindicazioni

Il trattamento con CARBOPLATINO Pfizer è controindicato nelle seguenti condizioni:

- ipersensibilità al principio attivo, ai farmaci contenenti platino (ad es. il cisplatino) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- in pazienti con una grave insufficienza renale (**clearance creatinica < 30 mL/min**) a meno che a giudizio del medico e del paziente, i possibili benefici del trattamento superino i rischi.
- in pazienti con una grave mielosoppressione;
- in presenza di una sostanziale emorragia;
- durante la gravidanza e l'allattamento
- in pazienti con sanguinamento dovuto alla presenza di tumori;
- in **concomitanza all'uso del vaccino della febbre gialla (vedere paragrafo 4.5.)**

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La somministrazione del carboplatino deve essere effettuata sotto la supervisione di medici specializzati nell'uso di farmaci citotossici. Un attento monitoraggio per la tossicità è prioritario soprattutto in caso di somministrazione di alte dosi di farmaco.

La conta delle cellule ematiche, nonché i test di funzionalità renale ed epatica devono essere effettuati regolarmente e il farmaco deve essere interrotto se si riscontra una anormale depressione del midollo osseo o anomalie della funzionalità renale o epatica.

Il carboplatino è un farmaco altamente tossico con un ristretto indice terapeutico ed è improbabile che l'effetto terapeutico avvenga senza il manifestarsi di qualche evento di tossicità.

#### Sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)

Sono stati segnalati 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 l'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 la risonanza magnetica.

#### Sindrome emolitico-uremica (SEU)

La sindrome emolitico-uremica (SEU) è un effetto indesiderato potenzialmente letale. La somministrazione di carboplatino deve essere interrotta ai primi segni di qualsiasi evidenza di anemia emolitica microangiopatica, quali emoglobina che diminuisce rapidamente con trombocitopenia concomitante, innalzamento della bilirubina sierica, della creatinina sierica, dell'azoto ureico nel sangue o delle LDH. L'insufficienza renale può non essere reversibile con l'interruzione della terapia e potrebbe essere necessaria la dialisi.

#### 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.

La mielosoppressione (leucopenia, neutropenia e trombocitopenia) è dose-dipendente e costituisce la tossicità dose-limitante del carboplatino. Nei pazienti che assumono carboplatino deve essere effettuato il conteggio delle cellule del sangue periferico ad intervalli frequenti (ad esempio frequenza settimanale) e nel caso di tossicità, fino a che non si raggiunge il recupero. Il giorno mediano di nadir è il 21° giorno nei pazienti trattati solo con carboplatino e il 15° giorno nei pazienti trattati con carboplatino in combinazione con altri agenti chemioterapici. Benché alle dosi raccomandate la tossicità ematologica del carboplatino sia generalmente moderata e reversibile, nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti che assumono contemporaneamente (o che hanno assunto) altri farmaci mielosoppressori o sono stati sottoposti a radioterapia, si può manifestare mielosoppressione grave (soprattutto trombocitopenia). In generale, un singolo ciclo intermittente di carboplatino non deve essere ripetuto fino a che la conta dei leucociti, dei neutrofili e delle piastrine non siano tornati alla normalità. La terapia non deve essere ripetuta fino a 4 settimane dopo il precedente ciclo di carboplatino iniettabile e/o fino a che il conteggio dei neutrofili non sia di almeno 2.000 cellule/mm<sup>3</sup> e la conta delle piastrine di almeno 100.000 cellule/mm<sup>3</sup>.

Il trattamento di una grave tossicità ematologica può consistere in cure di supporto, uso di agenti anti-infettivi per complicazioni infettive, trasfusioni di derivati del sangue, recupero del midollo osseo autologo, trapianto delle cellule staminali e di agenti ematopoietici (fattori stimolanti le colonie).

L'anemia è frequente e cumulativa e richiede molto raramente una trasfusione.

La gravità della mielosoppressione è aumentata nei pazienti con precedente trattamento (in particolare con cisplatino) e/o funzionalità renale compromessa. Il dosaggio iniziale di carboplatino in questi gruppi di pazienti deve essere opportunamente ridotto (vedere paragrafo 4.2) e gli effetti attentamente monitorati mediante frequenti conte ematiche tra i cicli. 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.

La terapia del carboplatino in associazione con altri farmaci mielosoppressori deve essere pianificata con molta attenzione ai dosaggi e alla tempistica per minimizzare gli effetti additivi.

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.

### Tossicità renale:

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, l'effetto del carboplatino sul sistema ematopoietico è più marcato e più lungo temporalmente rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. In questo gruppo a rischio, la terapia con carboplatino deve essere eseguita con particolare cautela (vedere paragrafo 4.2).

Il carboplatino è escreto principalmente nelle urine, pertanto nei pazienti in trattamento con carboplatino deve essere monitorata la funzione renale. La clearance della creatinina sembra essere la misura più sensibile per valutare la corretta funzionalità renale nei pazienti che ricevono il farmaco. I criteri per aggiustare la dose nei pazienti con insufficienza renale sono illustrati al paragrafo 4.2. Al contrario della terapia con il cisplatino, non è necessario effettuare idratazione pre e post-trattamento con il carboplatino, poiché quest'ultimo ha un basso potenziale di nefrotossicità; tuttavia, una precedente terapia con cisplatino o la somministrazione contemporanea di altri farmaci nefrotossici (ad es. antibiotici aminoglicosidici) possono aumentare il rischio di nefrotossicità (vedere paragrafo 4.5).

### 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.

### 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.

### Sistema nervoso centrale/udito/vista:

Sebbene la tossicità neurologica periferica sia generalmente comune e lieve, limitata a parestesie e a diminuzione dei riflessi osteotendinei; la sua frequenza aumenta in pazienti di età superiore ai 65 anni e/o in pazienti precedentemente trattati con cisplatino. Devono essere effettuati monitoraggi ed esami neurologici ad intervalli regolari. Il carboplatino può provocare ototossicità cumulativa. L'ototossicità può essere più pronunciata nei bambini. Sono stati riportati casi di perdita di udito con un inizio ritardato in pazienti pediatrici. In questa popolazione è necessario eseguire un follow-up audiometrico a lungo termine e degli audiogrammi prima di iniziare la terapia, durante il trattamento o quando si manifestano sintomi uditivi. Un importante deterioramento clinico della funzione uditiva può richiedere modifiche del dosaggio o interruzione della terapia.

Sono stati riportati disturbi visivi, inclusa la perdita della vista, dopo l'uso di carboplatino in dosi superiori a quelle raccomandate nei pazienti con insufficienza renale. La vista è recuperata del tutto o in misura significativa a poche settimane dalla sospensione di queste alte dosi.

### Effetti gastrointestinali:

Il carboplatino induce emesi. L'incidenza e la gravità dell'emesi possono essere ridotte mediante un pretrattamento con antiemetici o mediante la somministrazione per infusione continua di carboplatino nell'arco delle 24 ore, o per infusione di dosi separate in 5 giorni piuttosto che in una singola dose. Gli inibitori selettivi di tipo 3 (5-HT<sub>3</sub>) dei recettori serotoninergici (ad es. ondansetron) o le benzamidi sostituite (ad es. metoclopramide) possono essere degli antiemetici particolarmente efficaci, e, nei pazienti che hanno manifestato effetti emetici refrattari o gravi, si può prendere in considerazione una terapia combinata.

### Reazioni allergiche:

Come per altri composti contenenti complessi a base di platino, sono state segnalate reazioni allergiche al carboplatino che compaiono più di frequente durante la perfusione e richiedono la sospensione della perfusione e di un appropriato trattamento sintomatico. Reazioni crociate, talvolta fatali, sono state riportate con tutti i composti del platino (vedere paragrafo 4.3 e 4.8). I pazienti devono essere monitorati per possibili reazioni di tipo anafilattico e, ogni volta che viene somministrato carboplatino, devono essere disponibili attrezzature e medicinali adatti a trattare simili reazioni (ad es. antistaminici, corticosteroidi, epinefrina, ossigeno).

Effetti immunosoppressivi/Aumento della suscettibilità alle infezioni:

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi da agenti chemioterapici, incluso il carboplatino, può determinare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata nei pazienti che ricevono carboplatino. Possono essere somministrati vaccini uccisi o inattivati, ma la risposta a questi vaccini può essere ridotta.

Uso negli anziani:

Negli studi che coinvolgono la terapia di combinazione con carboplatino e ciclofosfamide, i pazienti anziani trattati con carboplatino avevano una maggiore probabilità di sviluppare trombocitopenia grave rispetto ai pazienti più giovani. Durante la scelta di una terapia deve essere presa in considerazione la funzionalità renale, considerando il fatto che essa spesso è più bassa nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

**Il contenitore di questo medicinale è costituito di gomma naturale (latex o lattice). Può causare gravi reazioni allergiche.**

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il carboplatino è per lo più utilizzato in combinazione con farmaci antineoplastici aventi effetti citotossici simili. In queste circostanze si può manifestare tossicità additiva. L'uso concomitante di carboplatino e di altri agenti mielosoppressivi o di radioterapia può potenziare la tossicità ematologica.

Un'aumentata incidenza di emesi è stata segnalata quando il carboplatino è stato somministrato contemporaneamente ad altri farmaci che inducono emesi, o in pazienti che hanno ricevuto precedentemente una terapia emetogena. -

La somministrazione concomitante di carboplatino e aminoglicosidi comporta un aumentato rischio di nefrotossicità e/o di ototossicità, per cui tali farmaci devono essere usati in concomitanza con cautela. L'uso di altri farmaci nefrotossici determina un potenziamento degli effetti renali da carboplatino.

Il carboplatino interagisce con l'alluminio, formando un precipitato nero di platino e diminuendo la potenza. Aghi, siringhe, cateteri o set per somministrazione E.V. che contengano alluminio non devono essere utilizzati per la somministrazione del carboplatino.

A causa dell'aumentato rischio trombotico, nel caso di patologie tumorali, l'uso di anticoagulanti è frequente. Durante le malattie la variabilità individuale della coagulabilità, e l'eventualità di interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia antitumorale, richiedono l'aumento della frequenza del controllo del monitoraggio INR (tempo di protrombina), se si decide di trattare il paziente con anticoagulanti orali.

Uso concomitante controindicato

- Vaccino contro la febbre gialla: rischio di malattia vaccinale generalizzata mortale (vedere paragrafo 4.3).

#### Uso concomitante non raccomandato

- I vaccini vivi attenuati (eccetto la febbre gialla): rischio di una malattia sistemica, potenzialmente fatale. Questo rischio è aumentato nei soggetti che sono già immunodepressi a causa della malattia. Dove esso esista è necessario usare un vaccino inattivato (poliomielite).

- Fenitoina, fosfenitoina per rischio di esacerbazione delle convulsioni provocata da una diminuzione dell'assorbimento gastrico di fenitoina a causa del farmaco citotossico o a causa del rischio di un potenziamento della tossicità o di una perdita dell'efficacia del farmaco citotossico provocati dall'aumentato metabolismo epatico da parte della fenitoina.

#### Uso concomitante da prendere in considerazione

- Ciclosporina (e per estrapolazione tacrolimus e sirolimus): eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.

- Aminoglicosidi: l'uso concomitante di carboplatino con antibiotici aminoglicosidici dovrebbe essere presa in considerazione a causa della nefrotossicità cumulativa e della otossicità, in particolare in pazienti con insufficienza renale.

- Diuretici dell'ansa: l'uso concomitante di carboplatino con un diuretico dell'ansa dovrebbe essere preso in considerazione a causa della nefrotossicità cumulativa e della ototossicità.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Il carboplatino può causare danni al feto quando somministrato in donne in gravidanza. Il farmaco deve essere utilizzato in gravidanza soltanto in caso di pericolo di vita oppure per malattie per le quali farmaci più sicuri non possono essere usati o sono inefficaci.

Se la terapia con il carboplatino viene effettuata durante la gravidanza, o se la paziente resta incinta durante la terapia, la paziente deve essere avvertita dei potenziali rischi per il feto.

Alle donne in età fertile si deve consigliare di evitare una gravidanza durante la terapia con carboplatino.

E' stato dimostrato che il carboplatino iniettabile è embriotossico e teratogeno nei ratti trattati durante l'organogenesi. Nessuno studio controllato è stato condotto in donne in gravidanza.

#### Fertilità

L'inibizione delle gonadi con conseguente amenorrea o azospermia può verificarsi nei pazienti che ricevono terapia antineoplastica. Questi effetti sembrano essere correlati alla dose e alla durata della terapia e possono essere irreversibili. Valutare gli effetti dei singoli agenti sul grado della funzione testicolare o dell'insufficienza ovarica è complicato a causa dell'uso comune di combinazioni di diversi farmaci antineoplastici.

Agli uomini di età sessualmente matura trattati con carboplatino si raccomanda di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la cura e di chiedere consigli prima dell'inizio della terapia sulla conservazione dello sperma a causa della possibilità di infertilità irreversibile causata dal trattamento con il carboplatino.

#### Allattamento

Non è stato accertato se il carboplatino o i suoi metaboliti contenenti platino vengano escreti nel latte materno. Tuttavia, a causa del rischio di eventi avversi che possono manifestarsi nei lattanti a seguito del passaggio del farmaco nel latte materno, se il trattamento diventa necessario durante l'allattamento al seno, questo deve essere interrotto.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Carboplatino Pfizer altera lievemente la capacità di guidare o di usare macchinari poiché il carboplatino può causare nausea, vomito, alterazioni della vista, ototossicità, quindi i pazienti devono essere avvertiti sul potenziale effetto di tali eventi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Molti degli effetti indesiderati della terapia con carboplatino sono inevitabili a causa delle azioni farmacologiche del farmaco. Tuttavia, gli effetti indesiderati sono generalmente reversibili se individuati precocemente.

La frequenza delle reazioni avverse segnalate si basa su un database complessivo di 1.893 pazienti trattati con una singola iniezione carboplatino e dall'esperienza post-marketing.

Le frequenze sono definite utilizzando la classificazione per sistema ed organo, termine MedDRA, e la frequenza utilizzando le seguenti categorie di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1000$ ); molto rari ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistema ed organo	Frequenza	Termine MedDRA
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Infezioni*
	Non nota	Polmonite
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	Non nota	Neoplasia secondaria connessa al trattamento
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Comune	Emorragia*
	Non comune	Insufficienza midollare, neutropenia febbrile, sindrome emolitica-uremica
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Comune	Ipersensibilità, reazione di tipo anafilattoide
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non nota	Disidratazione, anoressia, iponatriemia, sindrome da lisi tumorale
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Neuropatia periferica, parestesia, diminuzione dei riflessi osteotendinei, disturbi del sistema sensoriale, disgeusia
	Non nota	Accidenti cerebrovascolari*, sindrome della leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)
<i>Patologie dell'occhio</i>	Comune	Disturbi della vista Rari casi di perdita della vista



<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Comune	Ototossicità
<i>Patologie cardiache</i>	Comune	Disturbi cardiaci*
	Non nota	Insufficienza cardiaca*
<i>Patologie vascolari</i>	Non nota	Embolia*, ipertensione, ipotensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Disturbi respiratori, patologia interstiziale polmonare, broncospasmo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Molto comune	Vomito, nausea, dolore addominale
	Comune	Diarrea, stipsi, disordine delle mucose
	Non comune	Stomatiti
	Non nota	Pancreatiti
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Alopecia, patologie della cute
	Non nota	Orticaria, rush, eritema, prurito
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Patologie del sistema muscoloscheletrico
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Comune	Disordini urogenitali
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Astenia
	Non nota	Necrosi del sito di iniezione, reazione nel sito di iniezione, stravasamento nel sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, malessere
<i>Esami diagnostici</i>	Molto comune	Piressia (molto comune), astenia, malessere, stravasamento in sede di iniezione, diminuzione della clearance della creatinina renale, aumento di urea nel sangue, aumento della fosfatasi alcalina del sangue, aumento dell'aspartato aminotransferasi, test della funzione epatica anormale, diminuzione di sodio, di potassio, di calcio e di magnesio nel sangue.
	Comune	aumento della bilirubina nel sangue, aumento della creatinina nel sangue, aumento di acido urico nel sangue.

\*Fatali nell' <1% dei casi, gli eventi cardiovascolari fatali <1% dei casi incluso casi di insufficienza cardiaca, embolia, e accidente cerebrovascolare combinato.

Le reazioni avverse riportate per i diversi sistemi e apparati sono i seguenti:

*Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):*

Sono stati segnalati rari casi di leucemie mielogene acute e sindromi mielodisplastiche insorte in pazienti trattati con carboplatino, in particolare se somministrato in combinazione con altri potenziali agenti leucemogeni.

*Patologie del sistema emolinfopoietico:*

la maggiore dose-limitante tossicità del carboplatino è la soppressione del midollo osseo che si manifesta con trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e/o anemia. La mielosoppressione è dose-relativa. Il nadir delle piastrine e dei leucociti/granulociti si manifesta generalmente tra le due e le tre settimane dalla somministrazione del farmaco. Il recupero è generalmente tale da permettere la somministrazione della successiva dose di carboplatino dopo quattro settimane dalla precedente. L'anemia (valori di emoglobina inferiori a 11 g/dl), che può essere sintomatica, si manifesta in una sostanziale percentuale di pazienti. Questo effetto può essere cumulativo e le trasfusioni possono essere necessarie particolarmente in quei pazienti che sono sottoposti ad una terapia prolungata (ad es. per più di 6 cicli). E' probabile il manifestarsi di sequenze cliniche di tossicità del midollo osseo/ematica come febbre, infezioni, sepsi/shock settico ed emorragie.

La mielosoppressione è la tossicità dose-limitante del carboplatino. Nei pazienti con valori basali normali, una trombocitopenia con conta piastrinica al di sotto 50.000/mm<sup>3</sup> si verifica nel 25% dei pazienti, una neutropenia con conta dei granulociti inferiore a 1.000/mm<sup>3</sup> nel 18% dei pazienti, e una leucopenia con conta leucocitaria inferiore a 2.000/mm<sup>3</sup> nel 14% dei pazienti. Di solito il nadir si verifica il 21° giorno. La mielosoppressione può essere aggravata dalla combinazione di carboplatino iniettabile con altri composti mielosoppressivi o altre forme di trattamento. La mielotossicità è più grave nei pazienti precedentemente trattati, in particolare in pazienti precedentemente trattati con cisplatino e nei pazienti con funzionalità renale compromessa. I pazienti con il performance status basso hanno anche evidenziato un aumento di leucopenia e trombocitopenia. Questi effetti, anche se solitamente sono reversibili, causano complicanze infettive ed emorragiche rispettivamente nel 4% e il 5% dei pazienti trattati con carboplatino. Queste complicazioni hanno portato alla morte in meno dell'1% dei pazienti. Anemia, con valori di emoglobina inferiori a 8 g/dL è stata osservata nel 15% dei pazienti con valori basali normali. L'incidenza di anemia aumenta con l'esposizione crescente al carboplatino iniettabile.

*Esami diagnostici:*

Anomalie elettrolitiche (ipopotassiemia, ipocalcemia, iponatriemia e/o ipomagnesemia).

*Patologie del sistema nervoso:*

si possono manifestare neuropatie periferiche prevalentemente come parestesia e riduzione dei riflessi tendinei profondi. L'effetto, più comune in pazienti al di sopra dei 65 anni di età, sembra essere cumulativo, manifestandosi principalmente in pazienti sottoposti ad una terapia prolungata e/o in quelli che sono stati sottoposti ad un precedente trattamento con cisplatino. Si possono manifestare anche effetti a livello del sistema nervoso centrale. In alcuni casi la neurotossicità osservata con il carboplatino può essere il risultato di una combinazione con alcuni degli effetti ritardati conseguenti ad un precedente trattamento con cisplatino.

Neuropatia periferica (principalmente parestesie e diminuzione dei riflessi osteotendinei) si è verificata nel 4% dei pazienti trattati con carboplatino iniettabile. I pazienti di età superiore ai 65 anni e i pazienti precedentemente trattati con cisplatino, così come quelli in trattamento prolungato con carboplatino, sembrano essere a maggior rischio.

Disturbi sensoriali clinicamente significativi (cioè, disturbi visivi e modifiche del gusto) si sono verificati nell'1% dei pazienti.

La frequenza complessiva di effetti collaterali neurologici sembra essere aumentata in pazienti trattati con carboplatino in combinazione. Questo può anche essere correlato all'esposizione cumulativa prolungata.

Patologie dell'occhio:

Disturbi visivi, quali una diminuzione transitoria della vista (che può essere totale per la luce e per i colori) o altri disturbi possono manifestarsi in pazienti trattati con carboplatino. Il miglioramento e/o il totale recupero della visione avvengono generalmente entro le settimane successive alla sospensione del farmaco. Cecità corticale è stata segnalata in pazienti con funzione renale danneggiata trattati con alte dosi di carboplatino.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Tinnito e perdita dell'udito sono stati segnalati in pazienti trattati con carboplatino. Il rischio di ototossicità può essere aumentato in seguito alla contemporanea somministrazione di altri farmaci ototossici (ad es. aminoglicosidi).

Difetti uditivi nel campo delle frequenze del discorso parlato con disturbi nella gamma delle alte frequenze (4.000-8.000 Hz) sono stati trovati durante le indagini audiometriche in serie con una frequenza del 15%. Sono stati segnalati rarissimi casi di ipoacusia. Nei pazienti con udito già danneggiato dal cisplatino, un ulteriore inasprimento della funzione uditiva si può verificare durante il trattamento con il carboplatino.

Patologie cardiache:

Insufficienza cardiaca; cardiopatie ischemiche (ad es. infarto del miocardio, arresto cardiaco, angina, ischemia miocardica).

Patologie vascolari:

Eventi cerebrovascolari.

Patologie gastrointestinali:

nausea e/o vomito, che generalmente sono di gravità da lieve a moderata, possono manifestarsi 6-12 ore dopo la somministrazione del carboplatino e possono persistere fino a 24 ore o più a lungo. Sono stati riportati inoltre altri effetti gastrointestinali quali mucositi, diarrea, stipsi e dolori addominali. Il vomito si verifica nel 65% dei pazienti, in un terzo dei quali è grave. La nausea si verifica in un ulteriore 15%. I pazienti trattati in precedenza (in particolare pazienti precedentemente trattati con cisplatino) sembrano essere più inclini al vomito. Questi effetti di solito scompaiono entro 24 ore dopo il trattamento e sono generalmente sensibili o si possono prevenire con l'utilizzo di farmaci antiemetici. Il vomito è più probabile quando carboplatino viene somministrato in combinazione con altri composti emetogeni. Gli altri disturbi gastrointestinali riportati sono stati: dolore nell'8% dei pazienti, diarrea e costipazione nel 6% dei pazienti.

**Elettroliti:**

Diminuzione del sodio plasmatico, del potassio, del calcio e del magnesio si verificano rispettivamente nel 29%, 20%, 22%, e il 29% dei pazienti. In particolare, sono stati segnalati casi di iponatriemia precoce. Le perdite di elettroliti sono lievi e nella maggior parte dei casi hanno un decorso senza alcun sintomo clinico.

Patologie epatobiliari:

possono manifestarsi aumenti lievi e solitamente transitori delle concentrazioni della fosfatasi alcalina sierica, dell'aspartato aminotransferasi e della bilirubina. Sono stati riportati sostanziali anomalie dei tests di funzionalità epatica in pazienti trattati con carboplatino ad alte dosi e con trapianto autologo del midollo osseo.

E' stata osservata una modifica della funzionalità epatica in pazienti con valori basali normali, tra cui un aumento della bilirubina totale nel 5%, SGOT nel 15%, e della fosfatasi alcalina nel 24%

dei pazienti. Queste variazioni erano generalmente lievi e reversibili in circa la metà dei pazienti. In una serie limitata di pazienti trattati con dosaggi molto elevati di carboplatino e trapianto autologo di midollo osseo, si è verificato un grave innalzamento dei valori di test di funzionalità epatica.

Dopo la somministrazione di un alto dosaggio di carboplatino si sono verificati casi di una acuta necrosi fulminante delle cellule del fegato.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Sono state segnalate reazioni allergiche al carboplatino. Queste comprendono reazioni anafilattiche/anafilattoidi, ipotensione, broncospasmo e piressia. Reazioni di ipersensibilità possono manifestarsi entro pochi minuti dalla somministrazione endovenosa di carboplatino.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Raramente possono manifestarsi dermatiti esfoliative. In correlazione al carboplatino sono stati inoltre segnalati rash eritematoso, prurito, orticaria ed alopecia.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

mialgia/atralgia.

*Patologie renali e urinarie:*

Raramente sono state segnalate insufficienze renali acute. Sindrome uremica emolitica. Si possono manifestare aumenti lievi e transitori dei livelli sierici di creatinina e dei livelli ematici di azotemia e di acido urico. Il rischio di nefrotossicità indotto da carboplatino (ad es. alterazione della clearance della creatinina) diviene maggiore a dosi relativamente elevate o in pazienti trattati precedentemente con cisplatino.

Quando il carboplatino è somministrato in dosi normali, lo sviluppo di un'alterazione della funzionalità renale è rara, anche se il carboplatino non è stato somministrato con un elevato volume di liquido di idratazione e / o con una diuresi forzata. L'aumento della creatinina sierica si verifica nel 6% dei pazienti, l'aumento dell'azoto ureico nel sangue si verifica nel 14% dei pazienti, e l'aumento di acido urico si verifica nel 5% dei pazienti. Questi incrementi sono lievi e reversibili in circa la metà dei pazienti. La clearance della creatinina ha dimostrato di essere la misura più sensibile della funzione renale nei pazienti trattati con carboplatino iniettabile. Il 27% dei pazienti con un valore basale di 60 mL/min o maggiore, generalmente hanno subito una riduzione della clearance della creatinina durante la terapia con carboplatino.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Astenia, sintomi influenzali, reazioni al sito di iniezione. Sono stati segnalate le seguenti reazioni al sito di iniezione: bruciore, dolore, arrossamento, gonfiore, orticaria, necrosi collegata allo stravasamento.

*Reazioni allergiche:*

Reazioni di tipo anafilattico, talvolta fatali, si possono verificare nei minuti successivi all'iniezione del prodotto: edema facciale, dispnea, tachicardia, ipotensione, orticaria, shock anafilattico, broncospasmo.

*Altri effetti indesiderati:*

Sono state segnalate neoplasie secondarie acute dopo terapie citostatiche in combinazione contenenti carboplatino. Alopecia, febbre e brividi, mucosite, astenia, malessere così come disgeusia sono state osservate occasionalmente.

In casi isolati, si è verificata una sindrome uremico-emolitica.

Sono stati segnalati casi isolati di incidenti cardiovascolari (insufficienza cardiaca, embolia) e di accidenti cerebrovascolari.

Sono stati riportati casi di ipertensione.

#### **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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono noti antidoti da impiegare in caso di sovradosaggio di carboplatino; pertanto deve essere adottata ogni possibile misura per evitare un sovradosaggio del farmaco; questo include la piena consapevolezza del potenziale danno a seguito di un sovradosaggio, un attento calcolo della dose da somministrare e la disponibilità di attrezzature adeguate per la diagnosi ed il trattamento. Un sovradosaggio acuto con carboplatino può determinare un aumento dei suoi effetti tossici (ad es. grave mielosoppressione, nausea intrattabile e vomito, gravi tossicità neurosensoriali, insufficienza epatica, insufficienza renale, ecc.). I primi sintomi di sovradosaggio sono correlati alla mielosoppressione, così come ad una insufficienza della funzionalità epatica, della funzionalità renale e dell'udito. Un dosaggio più elevato di quello raccomandato è collegato alla perdita della vista (vedere paragrafo 4.4). Può risultarne il decesso. Solo l'emodialisi è efficace, seppur in parte, entro 3 ore dalla somministrazione a causa del rapido e massiccio legame del platino alle proteine plasmatiche. I segni e i sintomi da sovradosaggio devono essere trattati con misure di supporto.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici**

**Codice ATC: L01XA02**

Il carboplatino è un complesso inorganico di metallo pesante, contenente un atomo centrale di platino. E' un analogo del cisplatino. Il carboplatino possiede caratteristiche biochimiche simili a quelle del cisplatino determinando, prevalentemente, legami crociati inter-elicoidali nel DNA, che modificano la struttura ed inibiscono la sintesi del DNA.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

**Eliminazione ed Escrezione :** dopo infusione endovenosa di una singola dose per la durata di un'ora, le concentrazioni plasmatiche di platino totale e di platino libero diminuiscono in modo bifasico secondo una cinetica di primo ordine. Per il platino libero, il valore riportato per la fase iniziale dell'emivita ( $t_{1/2\alpha}$ ) è di circa 90 minuti, e la fase successiva dell'emivita ( $t_{1/2\beta}$ ) è di circa 6 ore. L'eliminazione del platino totale ha un'emivita iniziale simile, mentre nella fase successiva l'emivita del platino totale può essere superiore a 24 ore.

Il carboplatino è escreto principalmente per via renale. La maggior parte del farmaco viene escreto entro le prime 6 ore dalla somministrazione, con recupero entro le 24 ore di circa il 59-70% del platino somministrato. Il 32% della dose viene escreto sotto forma di farmaco non modificato. Per i pazienti con funzionalità renale compromessa, si raccomanda una riduzione del dosaggio.

Il carboplatino si lega alle proteine in misura inferiore rispetto al cisplatino. All'inizio, tale legame è lento, con circa il 29% del carboplatino legato alle proteine nelle prime 4 ore. Dopo 24 ore, la percentuale di farmaco legato alle proteine è dell'85-89%.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La DL<sub>50</sub> del carboplatino somministrato per via E.V. o I.P. nel topo, variava da 131 a 170 mg/kg, mentre nel ratto, a seguito di somministrazione E.V. variava da 61 a 85 mg/kg.

Studi condotti sull'animale hanno dimostrato che il carboplatino ha effetti mutageni e teratogeni. Il potenziale carcinogenetico del carboplatino non è stato stabilito, tuttavia sostanze con meccanismo d'azione simile hanno dimostrato di essere carcinogeniche.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Il carboplatino interagisce con l'alluminio, formando un precipitato nero. Non sono state riportate altre incompatibilità.

Aghi, siringhe, cateteri o set per somministrazione E.V. che contengano alluminio non devono essere utilizzati per la somministrazione del carboplatino.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

CARBOPLATINO Pfizer non contiene conservanti o agenti batteriostatici. I flaconi devono quindi essere utilizzati una sola volta e gli eventuali residui di prodotto devono essere eliminati dopo l'uso.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dopo la diluizione, deve essere usato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere superiori a 24 °C ore a 2° - 8° C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Soluzione per infusione 50mg/5 ml, 150mg/15 ml e 450mg/45 ml: flacone in polipropilene, tappo in gomma butilica, ghiera in alluminio con capsula in plastica tipo "flip-off".

1 flacone da 50 mg/5 ml di soluzione per infusione

1 flacone da 150 mg/15 ml di soluzione per infusione

1 flacone da 450 mg/45 ml di soluzione per infusione

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Vedere paragrafo 4.2

Il medicinale non utilizzato e 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(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

50 mg/5 ml soluzione per infusione - 1 flacone da 50 mg/5ml - AIC n. 032776015

150 mg/15 ml soluzione per infusione - 1 flacone da 150 mg/15 ml - AIC n. 032776027

450 mg/45 ml soluzione per infusione - 1 flacone da 450 mg/45 ml - AIC n. 032776039

- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Luglio 2007
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**  
Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco