

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARBOPLATINO TEVA 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcini contenenti 50 mg, 150 mg, 450 mg e 600 mg di Carboplatino (cis-diamino (1,1-ciclobutandicarbossilato) platino) in soluzione da 10 mg/ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Carboplatino 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione è una soluzione chiara, da incolore a leggermente gialla, libera da particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Carboplatino Teva è indicato nel trattamento di:

1. Carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata in:
 - terapia di prima linea;
 - terapia di seconda linea, dopo il fallimento di altri chemioterapici.
2. Carcinoma del polmone a piccole cellule, in associazione ad altri agenti chemioterapici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In pazienti adulti non pre-trattati e con funzionalità renale normale, il dosaggio di carboplatino raccomandato è di 400 mg/m² in unica dose per infusione endovenosa lenta (da 15 a 60 minuti).

Ulteriori cicli non devono essere ripetuti prima di quattro settimane e/o fino a che la conta dei neutrofili sia almeno di 2.000 cellule/mm³ e la conta piastrinica sia di almeno 100.000 cellule/mm³.

Per pazienti che non manifestano tossicità ematologica (ad esempio la conta piastrinica e dei neutrofili rimane sopra 100.000 e 2.000 cellule/mm³, rispettivamente) con la precedente dose, il dosaggio di carboplatino in monoterapia o in associazione (ad esempio con ciclofosfamide) può essere aumentato del 25%.

Una riduzione del dosaggio iniziale pari al 20-25% è consigliabile nei pazienti con fattori di rischio quali precedenti trattamenti mielosoppressori o precario stato generale (ECOG-Zubrod 2-4 o Karnofsky inferiore a 80).

Durante i cicli iniziali di trattamento con carboplatino, al fine di effettuare gli adeguamenti di dosaggio per gli ulteriori cicli di terapia, si raccomanda di determinare il nadir ematologico con controlli settimanali della crasi ematica.

Dosaggio consigliato in relazione all'AUC

Alternativamente, la dose iniziale può essere calcolata usando la formula di Calvert. Questa è basata sulla funzionalità renale (Tasso di Filtrazione Glomerulare - GFR). Di conseguenza, si riduce il rischio di sottodosaggio o sovradosaggio dovuto a differenze individuali della funzionalità renale.

Formula di Calvert: dose totale (mg) = (target AUC*) x (GFR + 25).

Nota: con la formula di Calvert la dose totale di carboplatino è calcolata in mg e non in mg/m².

* AUC	target	chemioterapia proposta	in	stato di trattamento	pre- terapia
5-7 min.	mg/ml	carboplatino monoterapia	in	nessuna precedente	terapia
4-6 min.	mg/ml	carboplatino monoterapia	in	terapia precedente	
4-6 min.	mg/ml	carboplatino+ciclofosfa mide		nessuna precedente	terapia

La formula di Calvert non deve essere usata in pazienti precedentemente trattati con uno dei seguenti schemi terapeutici:

- mitomicina C
- nitrosourea
- doxorubicina/ciclofosfamide/cisplatino in polichemioterapia
- polichemioterapia che includa 5 o più agenti citostatici
- radioterapia maggiore o uguale a 5000 rad su un'area di 20 x 20 cm o più.

Compromissione renale

I pazienti con valori di clearance della creatinina inferiori a 60 ml/min sono a maggior rischio di grave mielosoppressione.

La frequenza di grave leucopenia, neutropenia o trombocitopenia può essere mantenuta intorno al 25% con il seguente schema posologico:

Clearance della creatinina al basale	Dose iniziale (giorno 1)
41-59 mL/min	250 mg/m ² e.v.
16-40 mL/min	200 mg/m ² e.v.

Non esistono dati sufficienti sull'uso di carboplatino in pazienti con clearance della creatinina di 15 mL/min, o inferiore, tali da permettere raccomandazioni per il trattamento.

Tutte le raccomandazioni sul dosaggio riportate sopra si applicano al ciclo iniziale del trattamento. I dosaggi successivi devono essere adeguati secondo la tolleranza del paziente e secondo il livello accettabile di mielosoppressione.

L'uso ottimale di carboplatino nei pazienti che presentano danno renale richiede un monitoraggio frequente dei nadir ematologici, degli elettroliti e della funzionalità renale.

Terapia d'associazione

Per il miglior uso di carboplatino in associazione ad altri farmaci mielosoppressori occorre effettuare adeguamenti di dosaggio in base allo schema polichemioterapico adottato.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sufficienti per raccomandare un dosaggio nella popolazione pediatrica.

Anziani

In pazienti con età superiore a 65 anni, durante il primo ciclo di terapia ed i successivi cicli, è necessario adeguare il dosaggio di carboplatino in base alla condizione generale di salute.

Modo di somministrazione

Il carboplatino deve essere usato solo per via endovenosa. La soluzione per infusione viene somministrata con infusione lenta (da 15 a 60 minuti).

Diluizione

Il prodotto può essere diluito con soluzione di glucosio al 5%, oppure con soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%, fino a concentrazioni minime di 0,5 mg/ml (500 mcg/ml).

Preparazione e somministrazione

Per la preparazione o per la somministrazione, non devono essere usati aghi o sets per somministrazione endovenosa contenenti parti in alluminio che possano venire a contatto con il carboplatino. L'alluminio reagisce con il carboplatino causando la formazione di precipitati e/o la perdita di potenza.

Per la preparazione e la somministrazione, devono essere rispettate le misure di sicurezza per le sostanze pericolose. La preparazione deve essere svolta da personale che è stato formato sull'uso sicuro e dotato di guanti protettivi, maschera per il viso e indumenti protettivi (vedere paragrafo 6.6).

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri composti contenenti platino o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione renale grave pre-esistente (clearance della creatinina < 30 mL/min), a meno che, secondo il parere del medico e del paziente, i possibili benefici del trattamento superino i rischi.
- Mielosoppressione grave.
- Tumori sanguinanti
- Uso concomitante del vaccino per la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).
- Durante l'allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il carboplatino deve essere usato solo da medici con esperienza nell'uso di farmaci chemioterapici oncologici.

Le conte ematiche, così come i test di funzionalità renale ed epatica, devono essere fatti regolarmente, e il farmaco deve essere interrotto se si notano depressione anomala del midollo osseo o un'anomalia nella funzionalità renale o epatica.

Tossicità ematologica

La leucopenia, la neutropenia e la trombocitopenia sono dose-dipendenti e dose-limitanti. Le conte ematiche periferiche devono essere monitorate frequentemente durante il trattamento con carboplatino e, in caso di tossicità, fin quando si ottiene il recupero. Nei pazienti che ricevono carboplatino in monoterapia, il giorno mediano del nadir è il giorno 21, mentre nei pazienti che ricevono carboplatino in associazione con altri agenti chemioterapici è il giorno 15. In generale, singoli cicli intermittenti di carboplatino non devono essere ripetuti finché le conte dei leucociti, dei neutrofilii e delle piastrine non ritornano normali. Il trattamento non deve essere ripetuto nelle 4 settimane successive al precedente ciclo di carboplatino e/o fino a che la conta dei neutrofilii sia di almeno 2.000 cellule/mm³ e la conta piastrinica sia di almeno 100.000 cellule/mm³.

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

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

La gravità della mielosoppressione è aumentata in pazienti con precedente trattamento (in particolare con cisplatino) e/o funzionalità renale compromessa. I dosaggi iniziali di carboplatino in questi gruppi di pazienti devono essere ridotti appropriatamente (vedere paragrafo 4.2) e gli effetti devono essere attentamente monitorati attraverso frequenti conte ematiche tra i cicli.

L'associazione di carboplatino con altre forme di trattamento mielosoppressivo deve essere valutata attentamente, in particolare per quanto riguarda i dosaggi ed i tempi di somministrazione, al fine di minimizzare gli effetti tossici cumulativi.

Gli effetti mielosoppressivi possono addizionarsi a quelli della chemioterapia concomitante. I pazienti con mielosoppressione grave e persistente sono ad alto rischio di complicazioni a carattere infettivo, compresi esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). Se uno di questi eventi si verifica, il trattamento con carboplatino deve essere interrotto e deve essere considerata la modifica del dosaggio o l'interruzione del trattamento.

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.

Nausea e vomito

Carboplatino Teva può causare nausea e vomito. Il trattamento profilattico con antiemetici e la somministrazione più lenta del farmaco si sono dimostrati efficaci nella riduzione dell'incidenza e della gravità di questi sintomi.

Sindrome emolitico-uremica (SEU)

La sindrome emolitico-uremica (SEU) è un effetto indesiderato pericoloso per la vita. Il trattamento con carboplatino deve essere interrotto ai primi segnali di qualsiasi evidenza di anemia emolitica microangiopatica, quali diminuzione molto rapida dell'emoglobina con concomitante trombocitopenia, aumento della bilirubina sierica, della creatinina sierica, dell'azoto uremico ematico o del LDH. L'insufficienza renale può non essere reversibile con l'interruzione della terapia e può essere necessaria la dialisi.

Reazioni allergiche

Come con altri farmaci a base di platino, possono verificarsi reazioni allergiche che insorgono più frequentemente durante la perfusione e che possono richiedere l'interruzione della perfusione e un appropriato trattamento sintomatico. Reazioni crociate, a volte fatali, sono state riportate con tutti i composti del platino (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.8).

Tossicità renale

In pazienti con funzionalità renale compromessa, l'effetto di carboplatino sul sistema ematopoietico è più pronunciato e persistente rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. In questo gruppo a rischio, la terapia con Carboplatino deve essere condotta con particolare cautela (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità neurologica

Sebbene la tossicità neurologica periferica sia generalmente comune e lieve, limitata a parestesia e diminuzione dei riflessi osteotendinei, la sua frequenza aumenta in pazienti di età superiore a 65 anni e/o in pazienti precedentemente trattati con cisplatino. Il monitoraggio e gli esami neurologici devono essere condotti a intervalli regolari.

Disturbi visivi, compresi perdita della vista, sono stati riportati dopo l'uso di carboplatino a dosaggi più alti rispetto a quelli raccomandati in pazienti con compromissione renale. La vista sembra ripristinarsi totalmente, o in misura significativa, nelle settimane dopo l'interruzione di queste alte dosi.

Uso geriatrico

In studi che coinvolgono la terapia di associazione con carboplatino e ciclofosfamide, i pazienti anziani trattati con carboplatino hanno mostrato una maggiore probabilità di sviluppare trombocitopenia grave rispetto ai pazienti più giovani. Poiché la funzionalità renale è spesso diminuita negli anziani, essa deve essere presa in considerazione quando si determinano i dosaggi (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)

Sono stati riportati casi di sindrome della leucoencefalopatia reversibile posteriore (RPLS) in pazienti trattati con carboplatino in chemioterapia di associazione. La RPLS è una condizione neurologica rara, reversibile dopo l'interruzione del trattamento, ad insorgenza rapida, che può includere

convulsioni, ipertensione, cefalea, confusione, cecità e altri disturbi visivi e neurologici (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di RPLS si basa sulla conferma attraverso imaging cerebrale, preferibilmente tramite MRI (risonanza magnetica per immagini).

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.

Altro

Sono stati riportati difetti dell'udito durante la terapia con carboplatino. L'ototossicità può essere più pronunciata nei bambini. Sono stati riportati casi di perdita dell'udito con insorgenza ritardata in pazienti pediatrici. Si raccomanda un follow-up audiometrico a lungo termine in questa popolazione di pazienti.

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi a causa di agenti chemioterapici, compresi carboplatino, può portare a infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata in pazienti che ricevono carboplatino. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta ad alcuni vaccini può risultare diminuita.

Uomini e donne devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia del carboplatino nei pazienti pediatrici.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

A causa dell'aumentato rischio trombotico in caso di malattie tumorali, è frequente l'uso di un trattamento anticoagulante. L'alta variabilità intra-individuale della coagulabilità durante le malattie e l'eventualità di interazione tra anticoagulanti e chemioterapia oncologica, richiedono, se è stato deciso di trattare pazienti con anticoagulanti orali, un aumento della frequenza del controllo del monitoraggio dell'INR.

Uso concomitante controindicato

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

Uso concomitante non raccomandato

- Vaccini vivi attenuati (escluso quello per la febbre gialla): rischio di malattie sistemiche, possibilmente fatali. Questo rischio è aumentato in soggetti che sono già immunosoppressi per le loro malattie di base. Usare un vaccino inattivato, qualora esso esista (poliomielite).
- Fenitoina, fosfenitoina: rischio di esacerbazione di convulsioni risultante dalla diminuzione dell'assorbimento digestivo della fenitoina a causa del farmaco citotossico, o rischio di aumento della tossicità, o perdita dell'efficacia, del farmaco citotossico a causa dell'aumento del metabolismo epatico da parte della fenitoina.
- Composti che possono formare complessi: deve essere evitata la somministrazione concomitante di carboplatino e composti che possono formare complessi poiché, teoricamente, gli effetti antineoplastici del carboplatino possono essere diminuiti. Tuttavia, negli animali e clinicamente, gli effetti antineoplastici del carboplatino non sono influenzati dal dietiltiocarbammato.

Uso concomitante da tenere in considerazione

- Ciclosporina (e per estrapolazione tacrolimus e sirolimus): eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.
- Farmaci nefrotossici e/o ototossici: deve essere tenuto in considerazione l'uso concomitante di carboplatino con farmaci nefrotossici e/o ototossici (ad esempio antibiotici aminoglicosidici, diuretici dell'ansa) a causa della nefrotossicità cumulativa e della tossicità a carico dell'orecchio, particolarmente in pazienti con danno renale. Composti mielosoppressori: la mielosoppressione è aggravata dall'associazione del carboplatino con altri farmaci mielosoppressori.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

La soppressione gonadica, risultante in amenorrea o azoospermia, può verificarsi in pazienti che ricevono terapia antineoplastica. Questi effetti sembrano correlati alla dose e alla durata della terapia e possono essere irreversibili. La possibilità di prevedere il grado di compromissione della funzionalità testicolare o ovarica è complicata dall'uso comune di associazioni di diversi antineoplastici, che rendono difficile valutare gli effetti dei singoli agenti. Agli uomini sessualmente maturi trattati con Carboplatino deve essere raccomandato di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo, e di chiedere consiglio sulla conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta al trattamento con carboplatino.

Gravidanza

Il carboplatino può causare danni fetali se somministrato a donne in gravidanza.

Il carboplatino ha mostrato potere teratogeno e embriotossico in ratti che ricevevano il farmaco durante l'organogenesi. Non sono stati effettuati studi

controllati in donne in gravidanza. Se questo farmaco è usato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza durante l'assunzione di questo farmaco, occorre informare la paziente sul potenziale rischio per il feto. Le donne in età potenzialmente fertile devono essere avvisate di evitare una gravidanza.

Si deve consigliare a tutti i pazienti in età fertile l'impiego di un metodo contraccettivo efficace per se stessi e/o per il proprio partner, durante la terapia e per almeno sei mesi dopo la terapia.

A donne in gravidanza, o che restano incinte durante la terapia, deve essere fornita una consulenza genetica.

Allattamento

Non è noto se il carboplatino sia escreto con il latte materno. Non potendo escludere la possibilità di tossicità nei bambini in allattamento, derivante dal trattamento con carboplatino della madre, si deve interrompere l'allattamento al seno.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, Carboplatino Teva può causare nausea, vomito, anomalie della vista e ototossicità e, pertanto, i pazienti devono essere avvertiti sul potenziale effetto di questi eventi sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse riportati, è basata su un database cumulativo di 1.893 pazienti riceventi carboplatino come agente singolo e sull'esperienza post-marketing.

L'elenco è presentato secondo la classificazione per sistemi ed organi, i "preferred term" MedDRA e la frequenza, usando le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine MedDRA
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezioni*
	Non nota	Infezione polmonare
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	Metastasi correlata alle cure
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Comune	Emorragia*
	Non nota	Insufficienza

		midollare, neutropenia febbrile, sindrome uremica emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità, reazioni di tipo anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Disidratazione, anoressia, iponatremia, sindrome da lisi tumorale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia periferica, parestesia, diminuzione dei riflessi osteotendinei, disturbi sensoriali, disgeusia
	Non nota	Accidente cerebrovascolare*, Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)#
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi visivi, rari casi di perdita della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Ototossicità
Patologie cardiache	Comune	Patologia cardiovascolare*
	Non nota	Insufficienza cardiaca*
Patologie vascolari	Non nota	Embolia*, ipertensione, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Patologia respiratoria, malattia polmonare interstiziale, bronicospasmo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, nausea, dolore addominale
	Comune	Diarrea, costipazione, patologia della mucosa
	Non nota	Stomatite, pancreatite#
Patologie della cute e	Comune	Alopecia, patologia

del tessuto sottocutaneo		della cute
	Non nota	Orticaria, eruzione cutanea, eritema, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Patologia muscoloscheletrica
Patologie renali e urinarie	Comune	Patologia urogenitale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia
	Non nota	Necrosi in sede di iniezione, reazioni in sede di iniezione, stravasamento in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, malessere
Esami diagnostici	Molto comune	Clearance renale della creatinina ridotta, urea ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, aspartato aminotrasferasi aumentata, prova di funzione epatica anormale, sodio ematico diminuito, potassio ematico diminuito, calcio ematico diminuito, magnesio ematico diminuito
	Comune	Bilirubina ematica aumentata, creatinina ematica aumentata, acido urico ematico aumentato

*Fatale in <1%, eventi cardiovascolari fatali in <1% compresi insufficienza cardiaca, embolia ed accidente cerebrovascolare combinati.

basati sull'esperienza post-marketing

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Patologie del sistema emolinfopoietico

La mielosoppressione rappresenta l'effetto tossico dose-limitante del carboplatino. In pazienti con valori normali al basale, la trombocitopenia con conta piastrinica inferiore a $50.000/\text{mm}^3$ si manifesta nel 25% dei pazienti, la neutropenia con conta dei granulociti inferiore a $1.000/\text{mm}^3$ nel 18% dei pazienti, e la leucopenia con conta dei globuli bianchi inferiore a $2.000/\text{mm}^3$ nel 14% dei pazienti. Il nadir si verifica generalmente al 21° giorno. La mielosoppressione può essere peggiorata dall'associazione di carboplatino con altri composti, o forme di trattamento, mielosoppressori.

La mielotossicità è più grave in pazienti precedentemente trattati, in particolare in pazienti trattati precedentemente con cisplatino e in pazienti con funzionalità renale compromessa. I pazienti con livello di performance basso hanno anche manifestato leucopenia e trombocitopenia aumentate. Questi effetti, sebbene generalmente reversibili, hanno condotto ad infezioni e complicazioni emorragiche, rispettivamente nel 4% e nel 5% dei pazienti trattati con carboplatino. Queste complicanze hanno portato a morte in meno dell'1% dei pazienti.

È stata osservata anemia con valori di emoglobina inferiori a 8 g/dL nel 15% dei pazienti con valori normali al basale. L'incidenza di anemia è aumentata con l'aumentare dell'esposizione al carboplatino.

Patologie gastrointestinali

Si è verificato vomito nel 65% dei pazienti, in un terzo dei quali è stato grave. Si è verificata nausea in un ulteriore 15%. I pazienti precedentemente trattati (in particolare pazienti precedentemente trattati con cisplatino) sembrano essere più predisposti al vomito. Questi effetti di solito scompaiono nelle 24 ore successive al trattamento e generalmente rispondono, o si possono prevenire, con farmaci antiemetici. Il vomito è più probabile quando il carboplatino è somministrato in associazione con altri composti emetogeni.

Gli altri disturbi gastrointestinali corrispondevano a dolore nell'8% dei pazienti, diarrea, e costipazione nel 6% dei pazienti.

Patologie del sistema nervoso

Neuropatia periferica (principalmente parestesia e diminuzione dei riflessi osteotendinei) si è verificata nel 4% dei pazienti a cui era stato somministrato carboplatino. I pazienti di età superiore a 65 anni e i pazienti precedentemente trattati con cisplatino, così come quei pazienti trattati per lungo periodo di tempo con carboplatino, sembrano essere a maggiore rischio.

Disturbi sensoriali clinicamente significativi (ad esempio disturbi visivi e alterazioni del gusto) si sono verificati nell'1% dei pazienti.

La frequenza complessiva di effetti indesiderati neurologici sembra essere aumentata in pazienti trattati con carboplatino in associazione. Questo può essere anche correlato ad una più lunga esposizione cumulativa.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

In diversi esami audiometrici sono stati trovati difetti uditivi fuori dell'intervallo di frequenze del parlato con danni nell'intervallo delle alte frequenze (4.000-8.000 Hz), con una frequenza del 15%. Sono stati riportati casi molto rari di ipoacusia.

In pazienti con udito già danneggiato in seguito ad un precedente trattamento con cisplatino, può verificarsi un'ulteriore esacerbazione della funzionalità uditiva durante il trattamento con carboplatino.

Patologie renali e urinarie

Alle dosi usuali, lo sviluppo di funzionalità renale anomala è stata non comune, nonostante il carboplatino sia stato somministrato senza idratazione con alti volume di fluidi e/o diuresi forzata. L'aumento della creatinina sierica si è verificato nel 6% dei pazienti, l'aumento dell'azoto ureico ematico nel 14% e dell'acido urico nel 5% dei pazienti. Questi sono di solito leggeri e sono reversibili in circa la metà dei pazienti. La clearance della creatinina ha dimostrato essere la misura della funzionalità renale più sensibile in pazienti trattati con carboplatino. Il ventisette per cento (27%) dei pazienti con valori basali di 60 mL/min o superiori manifesta una riduzione nella clearance della creatinina durante il trattamento con carboplatino.

Elettroliti

Si sono verificate diminuzioni di sodio, potassio, calcio e magnesio sierici nel 29%, 20%, 22% e 29% dei pazienti, rispettivamente. In particolare, sono stati riportati casi di iponatremia precoce. Le perdite di elettroliti sono minori e, prevalentemente, loro hanno un decorso senza sintomi clinici.

Patologie epatobiliari

Sono state osservate modifiche della funzionalità epatica in pazienti con valori normali al basale, compresi aumento della bilirubina totale nel 5%, SGOT nel 15%, e fosfatasi alcalina nel 24% di pazienti. Queste modifiche sono state generalmente lievi e reversibili in circa la metà dei pazienti. In una serie limitata di pazienti che hanno ricevuto dosaggi molto alti di carboplatino e trapianto autologo di midollo osseo, si è verificato grave aumento dei parametri della funzionalità epatica.

Si sono verificati casi di necrosi acuta e fulminante delle cellule epatiche dopo somministrazione di carboplatino ad alte dosi.

Disturbi del sistema immunitario

Possono verificarsi reazioni di tipo anafilattico, a volte fatali, nei minuti successivi all'iniezione del prodotto: edema facciale, dispnea, tachicardia, pressione sanguigna bassa, orticaria, shock anafilattico, broncospasmo.

Altri effetti indesiderati

Sono stati riportati tumori secondari acuti dopo terapie citostatiche in associazione contenenti carboplatino.

Occasionalmente, sono stati osservati alopecia, febbre e brividi, mucosite, astenia, malessere così come disgeusia.

In casi isolati, si è verificata sindrome emolitica-uremica.

Sono stati riportati casi isolati di eventi cardiovascolari (insufficienza cardiaca, embolia) così come casi isolati di accidenti cerebrovascolari.

Sono stati riportati casi di ipertensione.

Reazioni locali

Sono stati riportate reazioni al sito di iniezione (bruciore, dolore, rossore, gonfiore, orticaria, necrosi connessi 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: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Non sono noti antidoti per il sovradosaggio da carboplatino.

Nessun sovradosaggio si è verificato durante gli studi clinici. Le complicazioni dovute al sovradosaggio potrebbero essere correlate a mielosoppressione, così come a compromissione della funzione epatica, renale ed uditiva. L'uso di dosi di carboplatino superiori a quelle raccomandate è stato associato a perdita della vista (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso in cui si dovessero verificare fenomeni di tossicità dovuta al farmaco, dovranno essere assunti immediatamente adeguati provvedimenti sintomatici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici e agenti immunomodulatori, composti del platino.

Codice ATC: L01XA02.

Il carboplatino ha proprietà biochimiche simili a quelle del cisplatino, determinando prevalentemente legami crociati interelicoidali e intraelicoidali del DNA.

Popolazione pediatrica:

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei bambini.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo si osserva, dopo somministrazione di carboplatino, un rapporto lineare tra dose e concentrazioni plasmatiche di platino totale e di platino libero ultra filtrabile.

Per il platino totale, anche l'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo mostra una relazione lineare con la dose. Dosi ripetute per 4 giorni consecutivi non hanno prodotto accumulo plasmatico di platino.

Nell'uomo la somministrazione di carboplatino ha determinato valori di emivita terminale del platino libero ultrafiltrabile e del carboplatino, rispettivamente di circa 6 e 1,5 ore. Durante la fase iniziale, la maggior parte del platino libero ultrafiltrabile è presente come carboplatino. L'emivita terminale del platino totale nel plasma è di 24 ore.

Circa l'87% del platino plasmatico si lega alle proteine entro 24 ore dalla somministrazione. Il carboplatino è escreto principalmente nelle urine, con un recupero di circa il 70% del carboplatino somministrato entro le 24 ore.

La maggior parte del farmaco è escreto nelle prime 6 ore. La clearance corporea totale e la clearance renale del platino libero ultrafiltrabile sono in rapporto con la filtrazione glomerulare ma non con la secrezione tubulare.

È stata riportata variazione della clearance del carboplatino da 3 a 4 volte nei pazienti pediatrici. Come per gli adulti, i dati di letteratura suggeriscono che la funzionalità renale può contribuire alla variabilità della clearance del carboplatino.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Negli animali si sono verificati sintomi di tossicità acuta consistenti in emesi, anoressia, adipsia, cambiamenti posturali, difficoltà respiratoria e diarrea.

Si sono verificati, inoltre, sintomi di tossicità a lungo termine, inclusi mielosoppressione, depressione del sistema immunitario, necrosi della mucosa del sistema gastrointestinale, riduzione del peso corporeo, innalzamento dei livelli degli enzimi epatici e dell'azoto ureico ematico, sanguinamento, infezioni batteriche, bronchiti, danno della retina, lieve ototossicità e danni renali.

Carboplatino induce effetti citogenetici con probabile attività mutagena/carcinogena.

Riproduzione e teratologia: aumento della tossicità dose dipendente è stata osservata nella madre e nel feto.

Sono state osservate alterazioni fetali comprendenti alterazioni del peso e della lunghezza del corpo, aumenti dell'incidenza e della gravità delle anomalie allo scheletro e agli organi interni.

A dosi maggiori di 4 mg/kg/die, sono stati osservati numerosi aborti spontanei e gravi malformazioni dello scheletro nei feti sopravvissuti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Mannitolo, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti, ad eccezione di quelli specificati ai paragrafi 4.2 e 6.4.

Il prodotto non deve essere somministrato con set di perfusione, siringhe e/o aghi contenenti alluminio. L'attività antineoplastica ne risulterebbe ridotta.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura:

Per uso singolo, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

Dopo ricostituzione, diluizione:

Se la ricostituzione/diluizione è condotta in condizioni asettiche convalidate e in casi giustificati, il prodotto può essere conservato al massimo per 24 ore (2°-8°C).

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale.

Diluizione:

Il prodotto può essere diluito con soluzione di glucosio al 5%, oppure con soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% fino a concentrazioni minime di 0,5 mg/ml (500 mcg/ml).

Quando diluito come indicato, la soluzione di carboplatino deve essere usata entro 3 ore se conservata a temperatura ambiente (15°-25°C) ed al riparo dalla luce, o entro 24 ore, se conservata alla temperatura tra 2°-8°C e se la diluizione è stata effettuata in condizioni asettiche convalidate. Poiché la formulazione non contiene conservanti antibatterici si raccomanda di eliminare la soluzione di carboplatino dopo 3 ore dal momento della diluizione, se conservata a temperatura ambiente e protetta dalla luce, o dopo 24 ore, se conservata refrigerata (2°-8°C).

Il prodotto è per uso singolo.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro ambrato (USP tipo I), con tappo grigio in clorobutile rivestito di teflon nero e ghiera di alluminio.

Flaconcini da 5 ml, 15 ml, 45 ml e 60 ml contenenti 10 mg/ml di carboplatino.

Confezioni:

- 1 e 10 flaconcini da 5 ml
- 1 e 10 flaconcini da 15 ml
- 1 flaconcino da 45 ml
- 1 flaconcino da 60 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell'uso.

Linee guida per una corretta manipolazione di agenti anti-neoplastici:

1. Il farmaco deve essere manipolato da personale qualificato.
2. La manipolazione deve essere effettuata in un'area dedicata.
3. Devono essere usati guanti protettivi.
4. Devono essere prese precauzioni al fine di evitare che il farmaco venga accidentalmente a contatto con gli occhi. Nel caso questo accadesse, lavare con acqua e/o soluzione salina.
5. I farmaci citotossici non devono essere manipolati da personale in stato di gravidanza accertata o presunta.
6. Si devono osservare precauzioni particolari nell'eliminare siringhe, aghi etc. usati per la ricostituzione di farmaci citotossici. L'eccesso di materiale solido di scarto deve essere smaltito mettendolo in sacchi di polietilene

doppiamente sigillati e posti nell'inceneritore a temperatura di 1000°C. Il materiale di scarto liquido deve essere risciacquato con quantità abbondante di acqua.

Diluizione:

7. La superficie di lavoro deve essere ricoperta con una carta assorbente plastificata monouso.
8. Usare appropriati dispositivi (Luer-Lock) su tutte le siringhe e strumenti. Aghi a foro largo vengono raccomandati per ridurre al minimo la pressione e la possibile formazione di aerosol. Quest'ultima può essere anche ridotta con l'uso di aghi a tiraggio.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CARBOPLATINO TEVA	1 flaconcino 50 mg/5 ml	- A.I.C. 034347017
CARBOPLATINO TEVA	1 flaconcino 150 mg/15 ml	- A.I.C. 034347031
CARBOPLATINO TEVA	1 flaconcino 450 mg/45 ml	- A.I.C. 034347056
CARBOPLATINO TEVA	1 flaconcino 600 mg/60 ml	- A.I.C. 034347068
CARBOPLATINO TEVA	10 flaconcini 50 mg/5 ml	- A.I.C. 034347029
CARBOPLATINO TEVA	10 flaconcini 150 mg/15 ml	- A.I.C. 034347043

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22.07.1999

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO