

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carboplatino Sandoz GmbH 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 10 mg di carboplatino.

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 50 mg di carboplatino

Ogni flaconcino da 15 ml contiene 150 mg di carboplatino

Ogni flaconcino da 45 ml contiene 450 mg di carboplatino

Ogni flaconcino da 60 ml contiene 600 mg di carboplatino

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione trasparente, incolore, priva di particelle

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CARBOPLATINO SANDOZ GMBH è indicato nel trattamento di :

- 1. carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata in :
 - (a) terapia di prima scelta
 - (b) terapia di seconda scelta, dopo il fallimento di altri trattamenti
- 2. carcinoma del polmone a piccole cellule

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio e somministrazione:

CARBOPLATINO SANDOZ GMBH deve essere somministrato solo per via endovenosa. In pazienti adulti non pre-trattati e con funzionalità renale normale, cioè con clearance della creatinina > di 60 ml/min il dosaggio di CARBOPLATINO SANDOZ GMBH raccomandato è di 400 mg/m² in unica dose per infusione a breve termine della durata da 15 a 60 minuti. In alternativa, , può essere usata la formula di Calvert mostrata di seguito, per determinare il dosaggio:

Dose (mg) = target AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min +25]

Target AUC	Chemioterapia proposta	Stato di trattamento del paziente
5-7 mg/ml/min	Carboplatino in monoterapia	Nessuna terapia precedente
4-6 mg/ml/min	Carboplatino in monoterapia	Terapia precedente
4-6 mg/ml/min	Carboplatino più ciclofosfamide	Nessuna terapia precedente

Nota: Con la formula di Calvert la dose totale di CARBOPLATINO SANDOZ GMBH è calcolata in mg e non in mg/m². La formula di Calvert non deve essere usata in pazienti che hanno ricevuto un pre-trattamento estensivo**.

**I pazienti sono considerati gravemente pre-trattati se hanno ricevuto uno dei seguenti :

- Mitomicina C
- Nitrosurea
- Terapia d'associazione con doxorubicina/ciclofosfamide/cisplatino,
- Terapia d'associazione con 5 o più agenti,
- Radioterapia ≥ 4500 rad, concentrata su un'area di 20x20 cm o più di un campo della terapia.

La terapia con carboplatino deve essere interrotta in caso di un tumore non responsivo, di malattia progressiva e/o di insorgenza di effetti indesiderati non tollerabili.

La terapia non deve essere ripetuta fino a quando non siano trascorse 4 settimane dal ciclo precedente di CARBOPLATINO SANDOZ GMBH e/o fino a quando la conta neutrofila è di almeno 2.000 cellule/mm³ e la conta piastrinica è di almeno 100.000 cellule/mm³

La riduzione del dosaggio iniziale del 20-25 % è consigliata nei pazienti che presentano fattori di rischio come un trattamento precedente mielosoppressivo e un basso stato di performance (ECOG-Zubron 2-4 o Karnofsky inferiore a 80).

Si consiglia di determinare il nadir ematologico con controlli settimanali della crasi ematica durante i cicli iniziali di terapia con il CARBOPLATINO SANDOZ GMBH per la titolazione successiva del dosaggio.

Insufficienza renale

I pazienti con valori di clearance di creatinina inferiori a 60 ml/min hanno un rischio maggiore a sviluppare mielosoppressione.

L'uso ottimale del CARBOPLATINO SANDOZ GMBH nei pazienti che presentano una compromissione della funzionalità renale richiede titolazioni adeguate del dosaggio e controlli frequenti sia dei nadir ematologici che della funzionalità renale.

Nel caso di una filtrazione glomerulare \leq di 20 ml/min, il carboplatino non deve essere somministrato affatto.

Terapia d'associazione:

L'utilizzo ottimale di CARBOPLATINO SANDOZ GMBH in associazione con altri farmaci mielosoppressori richiede le titolazioni della dose di dosaggio in base al regime e allo schema di somministrazione adottato.

Uso nei bambini:

Poiché non è disponibile una sufficiente esperienza dell'uso di carboplatino nei bambini, non è possibile consigliare dosi specifiche.

Anziani:

Può essere necessario un aggiustamento della dose, inizialmente o successivamente, in base alle condizioni fisiche del paziente.

Diluizione e ricostituzione:

Il prodotto deve essere diluito prima dell'infusione, vedere paragrafo 6.6

4.3 Controindicazioni

CARBOPLATINO SANDOZ GMBH è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad altri composti contenenti platino
- allattamento
- mielosoppressione grave
- tumori emorragici
- grave insufficienza renale pre-esistente (con clearance della creatinina \leq 20 ml al minuto)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze:

Il CARBOPLATINO SANDOZ GMBH deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato esperto nell'uso della terapia con anti-neoplastici. Devono essere rapidamente disponibili strumenti per il trattamento e la diagnosi per la gestione della terapia e di possibili complicanze.

La mielosoppressione di carboplatino è strettamente correlata alla sua clearance renale. Pazienti con alterata funzionalità renale o in terapia concomitante con altri farmaci potenzialmente nefrotossici possono presentare una mielotossicità più grave e prolungata. Pertanto, prima e durante la terapia occorre valutare accuratamente la funzionalità renale.

Normalmente, i cicli di infusione con carboplatino, non devono essere ripetuti più di una volta al mese. La somministrazione di carboplatino può causare trombocitopenia, leucopenia e anemia. Un frequente controllo della crasi ematica è consigliato durante e dopo la terapia carboplatino. L'associazione di carboplatino con altri farmaci mielosoppressori deve essere valutata attentamente, in particolare per quanto riguarda i dosaggi ed i tempi di somministrazione, al fine di minimizzare gli effetti cumulativi. Terapia trasfusionale di supporto può essere richiesta nei pazienti che soffrono di grave mielosoppressione.

Il Carboplatino può causare nausea e vomito. Il trattamento profilattico con antiemetici si è dimostrato efficace nella riduzione dell'incidenza e della gravità di questi sintomi.

Il Carboplatino può determinare alterazione della funzionalità renale ed epatica. Dosi molto alte di carboplatino (≥ 5 volte della dose singola raccomandata) sono risultate in gravi anomalie della funzionalità epatica e/o renale. Non è chiaro, comunque, se un adeguato programma di idratazione può superare gli effetti nella funzionalità renale. Interruzione della terapia o riduzione della dose è richiesta in caso di alterazione severa o moderata della funzionalità renale o epatica (vedere paragrafo 4.8).

L'incidenza e la gravità della nefrotossicità può aumentare in pazienti che presentano ridotta funzionalità renale prima del trattamento con Carboplatino. La compromissione della funzionalità renale è più probabile nei pazienti che sono stati affetti precedentemente da nefrotossicità in seguito a terapia con Cisplatino. Pur non essendo stata sufficientemente documentata l'evidenza di nefrotossicità, si consiglia di non effettuare trattamenti concomitanti con aminoglicosidi o altri composti nefrotossici.

Sono state segnalate reazioni allergiche al carboplatino, ad esempio, rash eritematoso, febbre senza causa apparente o prurito. Raramente si sono verificate anafilassi, angioedema e reazioni anafilattoidi inclusi broncospasmo, orticaria e edema facciale. Queste reazioni sono simili a quelle osservate dopo somministrazione di altri composti contenenti platino, e si possono verificare in pochi minuti. L'incidenza di reazioni allergiche può aumentare con precedente esposizione a terapia con platino; tuttavia, le reazioni allergiche sono state osservate per caso con esposizione iniziale al carboplatino. I pazienti devono essere osservati con attenzione per possibili reazioni allergiche e gestiti con opportuna terapia di supporto, includendo antistaminici, adrenalina e/o glucocorticoidi.

La valutazione neurologica e un accertamento dell'udito, devono essere effettuati regolarmente, soprattutto nei pazienti trattati con alte dosi di carboplatino. La Neurotossicità, come parestesia, riduzione dei riflessi tendinei profondi, e l'ototossicità sono osservate con maggiore probabilità nei pazienti precedentemente trattati con altre terapie a base di platino e altri agenti ototossici.

Il potenziale cancerogeno del carboplatino non è stato studiato, ma composti con meccanismi d'azione simile e mutagenicità simili sono stati riferiti come cancerogeni (vedere paragrafo 5.3)

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di carboplatino nei bambini, non sono state dimostrate.

Attrezzature contenenti alluminio non devono essere utilizzate durante la preparazione e la somministrazione di carboplatino (vedere paragrafo 6.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La terapia concomitante con farmaci nefrotossici o ototossici come aminoglicosidi, vancomicina, capreomicina e diuretici non è raccomandata, poiché questo può dar luogo ad un aumento o ad una esacerbazione della tossicità a causa di cambiamenti nella clearance renale di queste sostanze indotti dal carboplatino.

Quando il carboplatino viene somministrato in associazione con altri composti mielosoppressivi, gli effetti mielosoppressivi del carboplatino e/o di altri composti, possono essere più pronunciati. E' probabile che pazienti che ricevono la terapia concomitante con altri agenti nefrotossici siano affetti da mielotossicità più severa e prolungata a causa di una riduzione della clearance renale del carboplatino.

Deve essere prestata attenzione quando il carboplatino è usato in concomitanza con il warfarin, poiché sono stati riportati casi di aumento dell'INR.

È stata riportata una riduzione del livello sierico della fenitoina a seguito di somministrazione concomitante di carboplatino e fenitoina. Questo può portare alla ricomparsa di crisi convulsive e può richiedere un aumento del dosaggio di fenitoina.

La somministrazione concomitante di carboplatino e agenti chelanti deve essere evitata, in quanto teoricamente può causare una riduzione dell'effetto antineoplastico del carboplatino. Tuttavia, l'effetto antineoplastico del carboplatino non è risultato influenzato dal dietiltiocarbamato negli esperimenti negli animali o nell'uso clinico.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso sicuro di CARBOPLATINO SANDOZ GMBH durante la gravidanza non è stato stabilito. Studi condotti su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il Carboplatino ha dimostrato di essere teratogeno ed embriotossico nei ratti e mutageno in vivo e in vitro. Il CARBOPLATINO SANDOZ GMBH non deve essere usato durante la gravidanza, se non chiaramente indicato. Se il CARBOPLATINO SANDOZ GMBH viene usato durante la gravidanza, il paziente deve essere informato sul rischio potenziale per il feto.

Fertilità

Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare l'inizio della gravidanza utilizzando un contraccettivo efficace durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine della terapia. Le donne che sono incinte o restano incinte durante la terapia, devono essere informate circa le conseguenze genetiche. Il Carboplatino è genotossico. Si consiglia agli uomini in trattamento con Carboplatino di non procreare durante e fino a 6 mesi dopo la terapia e di ottenere le informazioni sulla conservazione dello sperma prima della terapia a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con carboplatino.

Allattamento

Non è noto se carboplatino sia escreto con il latte materno. A causa della possibilità di effetti nocivi nei lattanti, l'allattamento al seno deve essere interrotto se la madre è trattata con Carboplatino ESP PHARMA. (vedere paragrafo 4.3)

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

Il CARBOPLATINO SANDOZ GMBH non ha alcuna influenza o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare e l'uso di macchinari. Il CARBOPLATINO SANDOZ GMBH può tuttavia causare nausea e vomito, compromettendo indirettamente la capacità di guidare e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'incidenza degli effetti indesiderati, riportata di seguito, è basata su dati cumulativi e riferita ad un elevato numero di pazienti con diverse caratteristiche prognostiche prima del trattamento.

Sono state usate le seguenti frequenze:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$);

Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Non comune: Tumori secondari (compresi la leucemia promielocitica che si è verificata 6 anni dopo monoterapia con il carboplatino e precedenti irradiazioni) sono stati riportati in seguito alla somministrazione di carboplatino in monoterapia o politerapia (non è stata comprovata la relazione casuale).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: La mielosoppressione rappresenta l'effetto tossico dose-limitante del carboplatino. La mielosoppressione può essere più grave e prolungata nei pazienti con funzionalità renale compromessa, trattamento massivo precedente, stato di scarso rendimento ed età superiore ai 65 anni. La mielosoppressione è inoltre aggravata dalla terapia combinata di carboplatino e altri composti mielosoppressivi. La mielosoppressione è generalmente reversibile e non cumulativa quando carboplatino è utilizzato in monoterapia, alle dosi consigliate e alle frequenze di somministrazione.

La somministrazione di carboplatino, in monoterapia, ai massimi dosaggi consentiti, ha determinato trombocitopenia con valori di piastrine inferiori a $50 \times 10^9/l$, in circa un terzo dei pazienti. Il nadir si è generalmente verificato tra il 14° e il 21° giorno, con regressione entro 35 giorni dall'inizio della terapia.

In circa il 20 % dei pazienti si è osservata anche leucopenia, ma la sua regressione dal giorno del nadir (tra il 14° e 28° giorno) può essere più lenta ed in genere avviene entro 42 giorni dall'inizio della terapia.

Approssimativamente in circa un quinto dei pazienti, compare neutropenia con conta dei granulociti inferiore a $1 \times 10^9/l$. Nel 48 % dei pazienti con valori basali normali, sono stati osservati valori di emoglobina inferiori a 9,5 mg/100ml. L'anemia è frequente e può essere cumulativa.

Comune: Sono state riportate complicanze emorragiche, in genere minori.

Non comuni: Complicanze infettive sono state riscontrate occasionalmente

Rare: Sono stati segnalati casi di neutropenia febbrile. Si sono verificati singoli casi di infezioni minacciose e sanguinanti.

Disturbi del sistema immunitario

Comuni: sono state riportate Reazioni allergiche al carboplatino in meno del 2% dei pazienti; ad esempio, eruzione cutanea, orticaria, rash eritematoso, e febbre senza causa apparente e prurito. Queste reazioni sono simili a quelle osservate dopo somministrazione di altri composti contenenti platino e devono essere gestite con l'appropriata terapia di supporto.

Rari: Si sono verificati anafilassi, shock anafilattico, angioedema e reazioni anafilattoidi, inclusi broncospasmo, orticaria, edema facciale e vampate alla faccia, dispnea, ipotensione, capogiri, respiro affannoso, tachicardia (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comuni: Sono state riportate diminuzioni degli elettroliti plasmatici (sodio, magnesio, potassio e calcio) dopo il trattamento con carboplatino, ma non sono stati segnalati essere abbastanza gravi da provocare la comparsa di segni o sintomi clinici.

Rari: Sono stati segnalati casi di iponatriemia

Patologie del sistema nervoso

Comuni: L'incidenza delle neuropatie periferiche dopo trattamento con carboplatino è del 6%. Nella maggior parte dei casi, la neurotossicità è limitata a parestesie e diminuzione dei riflessi tendinei profondi. La frequenza e l'intensità di questi effetti collaterali aumenta nei pazienti anziani e quelli precedentemente trattati con cisplatino. Le parestesie presenti prima di iniziare la terapia con carboplatino, in particolare se correlate al trattamento con cisplatino preventiva, possono persistere o aggravarsi durante il trattamento con carboplatino. (vedere Precauzioni).

Non comuni: Sono stati segnalati sintomi del nervoso centrale; tuttavia, sembrano essere spesso attribuiti a una concomitante terapia antiemetica.

Patologie dell'occhio

Rare: A seguito della terapia con platino sono stati riportati rari casi di disturbi transitori della vista e transitoria perdita della visione. Questi si manifestano generalmente in pazienti con insufficienza renale trattati con alti dosaggi. Nella sorveglianza post-marketing è stata riportata neurite ottica.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto comuni: Nel 15 % dei pazienti trattati con carboplatino è stata osservata una diminuzione subclinica dell'udito, con perdita della percezione ad alte frequenze (4000-8000 Hz) documentata dall'audiogramma.

Comuni: Ototossicità clinica. Solo l'1% dei pazienti ha presentato una sintomatologia clinica costituita nella maggior parte dei casi da tinnitus. In pazienti con alterazioni dell'udito conseguente a un precedente trattamento con cisplatino può verificarsi una persistenza o peggioramento del disturbo dopo il trattamento con carboplatino. Nei bambini a dosi superiori a quelle raccomandate, quando il carboplatino è stato somministrato in associazione con altri farmaci ototossici, è stata riscontrata una perdita dell'udito clinicamente significativa.

Patologie cardiache

Molto rare: Sono stati riportati singoli casi (non è stata comprovata la relazione causale con carboplatino) di eventi cardiovascolari (insufficienza cardiaca, embolia), così come eventi cerebrovascolari (apoplezia). Sono stati riportati singoli casi di ipertensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto rare: Fibrosi polmonare che si manifesta con un senso di costrizione al torace e dispnea. Questa deve essere considerata se si esclude una condizione di ipersensibilità polmonare (vedere Patologie sistemiche di seguito).

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: Nausea senza emesi si è verificata in circa un quarto dei pazienti trattati con carboplatino; l'emesi è stata segnalata in oltre la metà dei pazienti e circa un terzo di questi soffre di emesi di intensità severa. Nausea ed emesi sono generalmente ritardate da 6 a 12 ore dopo la somministrazione di carboplatino, di solito scompaiono entro 24 ore dopo il trattamento e normalmente rispondono (e possono essere prevenute), da farmaci antiemetici. Un quarto dei pazienti non ha manifestato né nausea né emesi. Vomito che non poteva essere controllato da farmaci è stato osservato in solo l'1% dei pazienti. L'emesi sembra verificarsi più frequentemente nei pazienti trattati precedentemente, in particolare in pazienti pre-trattati, con cisplatino.

Dolorosi disturbi gastro-intestinali si sono verificati nel 17% dei pazienti.

Comuni: diarrea (6%), costipazione (4%), mucosite.

Rare: Alterazione del gusto. Sono stati riportati casi di anoressia.

Patologie epatobiliari

Molto comuni: Sono state riportate alterazioni dei test di funzionalità epatica (di gravità da lieve a moderata) con carboplatino, in circa un terzo dei pazienti con valori basali normali. Aumenti dei valori di fosfatasi alcalina sono stati osservati più frequentemente di SGOT, SGPT o bilirubina totale. Nella maggior parte dei casi queste alterazioni regrediscono spontaneamente durante il trattamento.

Rare: Sono stati riportati gravi danni epatici (compresa la necrosi epatica acuta) dopo somministrazione di dosi di Carboplatino superiori a quelle consigliate.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Alopecia.

Patologie renali e urinarie

Molto comuni: La tossicità renale generalmente non è dose-limitante nei pazienti trattati con carboplatino, né necessita d'accorgimenti preventivi come l'idratazione con grandi volumi di liquidi o la diuresi forzata.

Tuttavia, possono verificarsi aumento dei livelli ematici di urea e di azoto ureico o livelli di creatinina sierica.

Comuni: Si può altresì verificare un'alterata funzionalità renale con una diminuzione della clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min. L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti che hanno una ridotta funzionalità renale prima del trattamento con carboplatino.

Benchè non sia stato chiarito se un adeguato schema d'idratazione possa ovviare a tali effetti, è necessaria la riduzione del dosaggio e/o la sospensione del trattamento, in presenza di funzionalità renale moderatamente compromessa (clearance della creatinina da 41 a 59 ml/min) o di un'alterazione grave (clearance della creatinina da 21 a 40 ml/min). Carboplatino è controindicato nei pazienti con una clearance della creatinina uguale o inferiore a 20 ml/min.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: Iperuricemia è stata osservata in circa un quarto dei pazienti. I livelli sierici di acido urico possono essere diminuiti con allopurinolo. Astenia.

Comuni: Malessere, orticaria, sindrome simil-influenzale, rash eritematoso, prurito.

Non comuni: febbre e brividi senza evidenza di infezioni, reazioni al sito di iniezione, quali dolore, eritema, edema, orticaria e necrosi

Rare: Sindrome emolitica uremica

4.9 Sovradosaggio

Sintomi da sovradosaggio

Il Carboplatino è stato somministrato in studi di Fase I ad un dosaggio di oltre 1600 mg/m² per infusione i.v.. A questo dosaggio, sono stati osservati effetti indesiderati ematologici pericolosi per la vita con granulocitopenia, trombocitopenia ed anemia. I granulociti, trombociti e il nadir dell'emoglobina sono stati osservati tra i giorni 9-25 (media: 12-17 giorni). I granulociti avevano raggiunto valori di $\geq 500/\mu\text{l}$ dopo 8-14 giorni (media: 11) e valori di piastrine $\geq 25.000/\mu\text{l}$ dopo 3-8 giorni (media: 7).

Si sono inoltre verificati i seguenti effetti indesiderati non ematologici: disturbi della funzione renale con un calo del 50% nella velocità di filtrazione glomerulare, neuropatia, ototossicità, perdita della vista, iperbilirubinemia, mucosite, diarrea, nausea e vomito con mal di testa, eritema, e infezioni gravi. Nella maggior parte dei casi, i disturbi dell'udito sono stati transitori e reversibili.

Trattamento del sovradosaggio

Non sono noti antidoti per il sovradosaggio da Carboplatino. Le complicazioni dovute al sovradosaggio possono essere correlate a mielosoppressione così come compromissione della funzionalità epatica e renale. Un trapianto di midollo osseo e trasfusioni (di trombociti e di sangue) possono misure efficaci di gestione degli effetti collaterali ematologici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antineoplastico, composti del platino
codice ATC: L01XA 02

Il carboplatino è un agente antineoplastico. La sua attività è stata dimostrata in diverse linee cellulari umane e murine.

Il carboplatino ha mostrato un'attività paragonabile a quella del cisplatino contro un'ampia gamma di tumori a prescindere dal sito di impianto.

Tecniche di eluizione alcalina e studi di legame al DNA, hanno dimostrato meccanismi di azione qualitativamente simili del carboplatino e del cisplatino. Al pari del cisplatino, il carboplatino induce modificazioni nella conformazione superelicoidale del DNA compatibili con un "effetto di accorciamento del DNA".

Pazienti in età pediatrica: la sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo si osserva dopo somministrazione di carboplatino, un rapporto lineare tra dose e concentrazione plasmatica del platino totale e di quello libero ultra filtrabile. Analoga linearità è stata dimostrata tra le concentrazioni plasmatiche verso l'area sotto la curva/tempo del platino totale, che mostra anche un rapporto lineare con la dose quando la clearance della creatinina è \geq di 60 ml/min.

La somministrazione di 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 ultra filtrabile 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 le 24 ore dalla somministrazione. Il carboplatino è escreto principalmente con le urine con un recupero approssimativamente del 70 % della dose di Carboplatino somministrata 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 ultra filtrabile sono in rapporto con la filtrazione glomerulare ma non con la secrezione tubulare.

La clearance del carboplatino è stato segnalato che varia da 3 a 4 volte nei pazienti in età pediatrica. Come per i pazienti adulti, i dati di letteratura indicano che la funzione renale può contribuire alla variazione della clearance del carboplatino.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il carboplatino ha dimostrato di essere embriotossico e teratogeno nei ratti. È mutageno in vivo e in vitro e, sebbene il potenziale cancerogeno del carboplatino non sia stato studiato, sostanze con meccanismo di azione e mutagenicità simili, hanno dimostrato di essere cancerogene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Carboplatino può interagire con l'alluminio formando un precipitato nero. Aghi, siringhe, cateteri, o set di somministrazione endovenosa contenenti parti in alluminio che possono venire a contatto con il carboplatino, non devono essere utilizzati per la preparazione e la somministrazione di carboplatino. La precipitazione può portare a una riduzione dell'attività antineoplastica.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 18 mesi

Dopo la diluizione: 8 ore.

La stabilità chimica e fisica durante l'impiego è stata dimostrata per 8 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore tra 2 e 8°C, a meno che la diluizione sia stata effettuata in condizione asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima dell'apertura conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione: conservare a temperatura inferiore ai 25°C (vedere paragrafo 6.3)

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro incolore di tipo I, con tappo di gomma bromobutilica e ghiera in alluminio con disco in polipropilene di colore arancione.

Il flaconcino può essere imballato con o senza un involucro protettivo di plastica.

Confezioni: 1x5 ml, 1x15 ml, 1x45 ml, 1x60 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto è solo monouso.

Contaminazione

Nel caso in cui il CARBOPLATINO SANDOZ GMBH venga a contatto con gli occhi e la pelle, lavare la parte interessata con abbondante quantità di acqua o soluzione salina. Si può usare una crema blanda per trattare il bruciore transitorio della pelle. Se sono affetti gli occhi rivolgersi ad un medico.

Smaltimento

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

Diluizione

Il prodotto deve essere diluito prima dell'infusione, con una soluzione di destrosio al 5% o con una soluzione di cloruro di sodio allo 0.9%, fino a concentrazioni di 0,5 mg/ml.

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

1. Il CARBOPLATINO SANDOZ GMBH deve essere preparato per la somministrazione unicamente da personale sanitario qualificato che è stato addestrato riguardo le condizioni di sicurezza di agenti chemioterapici
2. La preparazione deve essere eseguita in un'area designata.
3. Devono essere indossati guanti di protezione.
4. Devono essere adottate precauzioni al fine di evitare che il farmaco venga accidentalmente a contatto con gli occhi. In caso di contatto con gli occhi, lavare con acqua e/o soluzione salina.
5. I farmaci citotossici non devono essere manipolati da personale in stato di gravidanza.
6. Si devono osservare precauzioni particolari nell'eliminare oggetti (siringhe, aghi, ecc) utilizzati 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°. Il materiale di scarto liquido deve essere risciacquato con quantità abbondante di acqua.
7. Il piano di lavoro deve essere ricoperto con rivestimento di plastica e carta assorbente
8. Utilizzare raccordi Luer-Lock su tutte le siringhe. Sono raccomandati aghi di grande diametro per ridurre al minimo la pressione e la possibile formazione di aria. Quest'ultima può anche essere ridotta con l'uso di un ago con dispositivo di sfianto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039637018/M - "10mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 5ml
AIC n. 039637020/M - "10mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 15ml
AIC n. 039637032/M - "10mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 45ml
AIC n. 039637044/M - "10mg/Ml Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 60ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco