

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carboplatino AHCL 10 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di carboplatino

Ciascun flaconcino da 5 ml contiene 50 mg di carboplatino
Ciascun flaconcino da 15 ml contiene 150 mg di carboplatino
Ciascun flaconcino da 45 ml contiene 450 mg di carboplatino
Ciascun 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

Una soluzione limpida, incolore, libera da particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il carboplatino è indicato per il trattamento di:

1. carcinoma dell'ovaio di origine epiteliale in fase avanzata in:
 - (a) terapia di prima linea
 - (b) terapia di seconda linea, dopo il fallimento di altri trattamenti.

2. carcinoma del polmone a piccole cellule.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio e somministrazione:

Il carboplatino deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa. La dose raccomandata di carboplatino in pazienti adulti non trattati precedentemente e con funzionalità renale normale, cioè clearance della creatinina > 60 ml/min è 400 mg/m², in un'unica dose somministrata con infusione endovenosa a breve termine della durata da 15 a 60 minuti. Alternativamente la formula Calvert indicata sotto può essere utilizzata per determinare il dosaggio:

$$\text{Dose (mg)} = \text{AUC target (mg/ml x min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$$

Dose (mg) = AUC target (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
AUC target	Chemioterapia programmata	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 Calvert, la dose totale di carboplatino viene calcolata in mg, non in mg/m².

La terapia non deve essere ripetuta fino a quando non siano trascorse quattro settimane dal ciclo precedente di carboplatino e/o fino a quando la conta dei neutrofili è di almeno 2.000 cellule/mm³ e la conta piastrinica è di almeno 100.000 cellule/mm³.

Il dosaggio iniziale deve essere ridotto del 20-25% nei pazienti con fattori di rischio, quali una precedente terapia mielosoppressiva e una povera performance status (ECOG-Zubrod 2-4 o Karnofsky inferiore a 80).

Si consiglia di determinare il nadir ematologico con controlli settimanali della conta ematica durante i cicli iniziali per la titolazione successiva e la programmazione del dosaggio di carboplatino.

Aghi o set intravenosi che contengono parti di alluminio che possono venire in contatto con carboplatino iniettabile non devono essere usati per la preparazione o la somministrazione. L'alluminio reagisce con carboplatino causando la formazione di precipitati e/o perdita di potenza.

Le misure di sicurezza per le sostanze pericolose devono essere rispettate durante la preparazione e la somministrazione. La preparazione deve essere effettuata da personale che è stato addestrato all'uso sicuro indossando guanti protettivi, maschera facciale e indumenti protettivi.

Funzione renale compromessa:

Nei pazienti con funzione renale compromessa, il dosaggio di carboplatino deve essere ridotto (fare riferimento alla Formula di Calvert) e devono essere monitorati i nadir ematologici e la funzione renale.

I pazienti con valori di clearance della creatinina inferiori a 60 ml/min sono a maggiore rischio di mielosoppressione grave. La frequenza di leucopenia grave, neutropenia o trombocitopenia è stata mantenuta al 25% circa 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.

Terapia in associazione:

L'utilizzo ottimale del carboplatino in associazione con altri farmaci mielosoppressori richiede un aggiustamento del dosaggio secondo il regime e lo schema di somministrazione adottato.

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.

Popolazione pediatrica

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

Diluizione e ricostituzione:

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

4.3 Controindicazioni

Il carboplatino è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con mielosoppressione grave.
- Pazienti con danno renale grave pre-esistente (con 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.
- Pazienti con tumori con emorragia.
- Uso concomitante del vaccino per la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con anamnesi di grave reazione allergica a componenti contenenti platino.

L'aggiustamento della dose può consentire l'uso in presenza di danno moderato (vedere paragrafo 4.2).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze:

Mielosoppressione

La mielosoppressione come risultato del trattamento con carboplatino è strettamente correlata alla clearance renale del medicinale. Perciò, nei pazienti con funzione renale anormale o che stanno ricevendo terapie concomitanti con medicinali nefrotossici, la mielosoppressione, soprattutto trombocitopenia, può essere più grave e prolungata.

È probabile che l'incidenza, la gravità e il protrarsi della tossicità siano maggiori nei pazienti che hanno ricevuto un esteso trattamento precedente con medicinali per la loro malattia o con cisplatino, che hanno uno scarso rendimento e che sono avanti con l'età. I parametri della funzione renale devono essere valutati prima, durante e dopo la terapia con carboplatino. Le dosi iniziali di carboplatino devono essere appropriatamente ridotte in questi gruppi di pazienti (vedere paragrafo 4.2) e gli effetti devono essere attentamente monitorati attraverso esami del sangue frequenti tra i cicli. Gli effetti della mielosoppressione possono essere additivi a quelli della chemioterapia concomitante.

Le conte ematiche periferiche (comprese piastrine, globuli bianchi ed emoglobina) devono essere eseguite durante e dopo la terapia. La terapia con l'associazione con altri farmaci mielosoppressori può richiedere delle modifiche per quanto riguarda i dosaggi e i tempi di somministrazione, al fine di minimizzare gli effetti additivi. Normalmente, i cicli di carboplatino non devono essere ripetuti più frequentemente di ogni 4 settimane al fine di assicurare che venga raggiunto il nadir nella conta ematica e che c'è stato un livello soddisfacente di recupero.

I pazienti con mielosoppressione grave e persistente sono ad alto rischio di complicazioni infettive inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). Se si verifica qualcuno di questi eventi, il carboplatino deve essere interrotto e si deve considerare una modifica della dose o l'interruzione del trattamento.

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. I pazienti devono essere posti attentamente sotto osservazione e in alcuni casi anche un appropriato trattamento (inclusi antistaminici, adrenalina e/o glucocorticoidi) deve essere iniziato. Reazioni crociate, a volte fatali, sono state riportate con tutti i composti del platino (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.8).

Il tappo del flaconcino contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che può causare reazioni allergiche.

Tossicità renale

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

Precauzioni

Il carboplatino deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato esperto nell'uso delle agenti chemioterapici. Strutture diagnostiche e terapeutiche devono essere prontamente disponibili per la gestione della terapia e le possibili complicanze.

Le conte ematiche periferiche, i test della funzione renale ed epatica devono essere monitorati strettamente. Le conte ematiche devono essere effettuate prima dell'inizio della terapia con carboplatino e da allora in poi a intervalli settimanali.

Tossicità ematologica

La leucopenia, neutropenia e trombocitopenia sono dose-dipendenti e dose-limitanti. Le conte ematiche periferiche devono essere effettuate durante la terapia con carboplatino. Questo monitorerà la tossicità ed aiuterà a determinare il nadir e il recupero dei parametri ematologici e sarà di supporto nei conseguenti aggiustamenti della dose. La mediana del nadir è il giorno 21 nei pazienti che ricevono il singolo agente carboplatino e il giorno 15 nei pazienti che ricevono il carboplatino in combinazione con altri agenti chemioterapici. In generale, i singoli cicli intermittenti di carboplatino non devono essere ripetuti finché le conte di leucociti, neutrofili e piastrine sono ritornate nella norma. È stata osservata una riduzione maggiore nei pazienti che hanno ricevuto precedentemente un'estesa chemioterapia mielosoppressiva. Livelli più bassi di globuli bianchi si manifestano tra il 14° e 28° giorno di terapia iniziale. Se i livelli di neutrofili cadono sotto le 2000 cellule/mm³ o le piastrine sono meno di 100.000 cellule/mm³ allora deve essere presa in considerazione la posticipazione della terapia con carboplatino fino a quando il recupero del midollo osseo è evidente. Questo recupero solitamente impiega 5-6 settimane. Possono essere necessarie trasfusioni e può essere raccomandata la riduzione della dose per il trattamento successivo.

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

Sindrome emolitico-uremica (SEU)

La sindrome emolitico-uremica (SEU) è un effetto indesiderato pericoloso per la vita. Il carboplatino deve essere interrotto al primo segno di qualsiasi evidenza di anemia emolitica, così come il rapido calo dell'emoglobina con trombocitopenia concomitante, aumento di bilirubina sierica, creatinina sierica, azoto ureico nel sangue o LDH. L'insufficienza renale non può essere reversibile con l'interruzione della terapia e può essere necessaria dialisi.

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

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

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.

Tossicità renale

L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti che hanno una funzionalità renale compromessa prima della terapia con il carboplatino. Non è chiaro se un appropriato programma di idratazione possa superare tale effetto ma la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento sono richiesti in presenza di gravi alterazioni del test per la funzione renale. Una compromissione della funzione renale è più probabile nei pazienti che sono stati affetti precedentemente da nefrotossicità a causa della terapia con il cisplatino.

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.

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).

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.

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.

Durante la preparazione e la somministrazione del carboplatino non devono essere utilizzate apparecchiature che contengono alluminio (Vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Carboplatino può interagire con l'alluminio formando un precipitato nero. Aghi, siringhe, cateteri o set per somministrazione EV che contengono parti di alluminio che possono venire a contatto con carboplatino, non devono essere usati per la preparazione e la somministrazione del medicinale.

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), rischio di aumento della tossicità, o perdita dell'efficacia, del farmaco citotossico (a causa dell'aumento del metabolismo epatico da parte della fenitoina).

Uso concomitante da tenere in considerazione

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

Uso concomitante con farmaci nefrotossici o ototossici come antibiotici aminoglicosidici, vancomicina, capreomicina e diuretici, può aumentare o esacerbare la tossicità, particolarmente in pazienti con insufficienza renale, a causa dei cambiamenti nella clearance renale indotti dal carboplatino.

- Diuretici dell'ansa: L'uso concomitante di carboplatino con i diuretici dell'ansa deve essere approcciato con cautela a causa della nefrotossità e ototossicità cumulativa.

La terapia di combinazione con altri composti mielosoppressivi può richiedere cambiamenti della dose o riprogrammazione delle dosi al fine di minimizzare gli effetti mielosoppressori additivi.

4.6 Fertilità, gravidanza, e allattamento

Gravidanza

Il carboplatino può causare danni fetali se somministrato a donne in gravidanza. Il carboplatino ha dimostrato essere embriotossico e teratogeno nei ratti che ricevono il medicinale durante l'organogenesi. Non sono effettuati studi controllati in donne in gravidanza.

La sicurezza nell'uso di carboplatino in gravidanza non è stato stabilito. Sia uomini che donne che ricevono carboplatino devono essere informati sul rischio potenziale di effetti avverse sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Le donne in età potenzialmente fertile devono essere avvisate di evitare una gravidanza usando un metodo di contraccezione efficace e devono essere bene informate del potenziale rischio per il feto se dovessero rimanere incinte durante la terapia con carboplatino. Carboplatino non deve essere usato nelle donne in gravidanza o nelle donne potenzialmente fertili che potrebbero rimanere incinte almeno che i potenziali benefici per la madre non superino i possibili rischi per il feto.

Allattamento:

Non è noto se il carboplatino venga escreto nel latte materno umano.

Per evitare possibili effetti nocivi nei neonati, l'allattamento deve essere interrotto se la madre è trattata con il carboplatino (vedere paragrafo 4.3).

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. I pazienti maschi devono chiedere consiglio sulla conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta al trattamento con carboplatino.

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 Accord 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 ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$)

raro ($\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$)

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
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	Malignità secondaria correlata al trattamento
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezioni*
	Non nota	Polmonite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Comune	Emorragia*
	Non nota	Insufficienza midollare, sindrome uremica emolitica
	Raro	Neutropenia febbrile
Disturbi del Sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità, reazioni di tipo anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Disidratazione, anoressia, sindrome da lisi tumorale
	Raro	Iponatremia
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 (incl. rari casi di perdita della vista)
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, broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, nausea, dolore addominale
	Comune	Diarrea, costipazione, patologia della mucosa
	Non nota	Stomatite, Pancreatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia, patologia 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, stravasato 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 amminotrasferasi 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.

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/mm³ si manifesta nel 25% dei pazienti, la neutropenia con conta dei granulociti inferiore a 1.000/mm³ nel 18% dei pazienti, e la leucopenia con conta dei globuli bianchi inferiore a 2.000/mm³ 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. La mielosoppressione può essere più grave e prolungata nei pazienti con funzionalità renale compromessa, trattamento massivo precedente, performance status scadente ed età superiore a 65 anni.

Ai massimi dosaggi tollerati di carboplatino somministrato in monoterapia, la trombocitopenia si verifica in circa un terzo dei pazienti con conte piastriniche di nadir inferiori a 50 x 10⁹/l. In genere il nadir si verifica tra il 14° e il 21° giorno, con recupero entro 35 giorni dall'inizio della terapia.

La leucopenia è stata inoltre osservata nel 20% circa dei pazienti, ma la sua regressione dal giorno di nadir (tra il 14° e il 28° giorno) può essere più lenta e in genere avviene entro 42 giorni dall'inizio della terapia. La neutropenia con conte granulocitiche inferiori a 1 x 10⁹/l si verifica in circa un quinto dei pazienti. I valori di emoglobina inferiori a 9,5 mg/100 ml sono

stati osservati nel 48% dei pazienti con valori basali normali. L'anemia si verifica spesso e può essere cumulativa.

Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluse cisti e polipi)

Sono stati riportati tumori maligni secondari dopo terapie combinate contenenti carboplatino.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: Fibrosi polmonare manifestata da oppressione toracica e dispnea. Questa deve essere considerata se si esclude uno stato di ipersensibilità polmonare (vedere Patologie sistemiche sotto).

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. Nausea e vomito di solito ritardati fino alle 6-12 ore dopo la somministrazione di carboplatino e sono prontamente controllati o prevenuti con antiemetici e scompaiono nelle 24 ore. 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. Le parestesie presenti prima del trattamento, specialmente se causate dal cisplatino, possono persistere o peggiorare durante la terapia con carboplatino (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'occhio

Disturbi visivi, inclusa perdita della vista, sono di solito associati a terapia ad alte dosi in pazienti con danno renale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto comune:

La diminuzione subclinica dell'acuità uditiva, con perdita uditiva delle alte frequenze (4000-8000 Hz) documentata dall'audiogramma, è stata riferita nel 15% dei pazienti trattati con il carboplatino.

Comune:

E' stato riportato comunemente anche tinnito. Perdita dell'udito come risultato di terapia con cisplatino può dare origine a sintomi persistenti o peggioramento di questi. A dosi superiori a quelle raccomandate e in associazione ad altri farmaci ototossici, è stata segnalata una perdita significativa dell'udito in pazienti pediatrici ai quali è stato somministrato il carboplatino.

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.

Patologie renali e urinarie

Alle dosi usuali, lo sviluppo di funzionalità renale anomala è non stato 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 moderati 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.

Molto comune: In genere la nefrotossicità non è dose-limitante nei pazienti che assumono carboplatino, né richiede accorgimenti preventivi come l'idratazione con alti volumi di fluidi o la diuresi forzata.

Comune: Danno della funzione renale, definito mediante una riduzione della clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min.

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.

È stata anche riportata febbre senza causa apparente.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati osservati eruzione cutanea eritematosa, febbre e prurito. Queste sono reazioni simili a quelle viste dopo la terapia con cisplatino, ma in pochi casi non è stata riportata reattività crociata.

Esami diagnostici

Diminuzione del sodio, potassio, calcio e magnesio sierico si verifica rispettivamente nel 29%, 20%, 22% e 29% dei pazienti. In particolare, sono stati riportati casi di iponatremia precoce. Le perdite elettrolitiche sono minori e seguono il loro corso per lo più senza alcun sintomo clinico.

Patologie cardiache

Sono stati osservati casi isolati di incidenti cardiovascolari (insufficienza cardiaca, embolia) così come casi di incidenti cerebrovascolari.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Sono state riportate reazioni al sito di iniezione (bruciore, dolore, rossore, gonfiore, orticaria, necrosi correlata a stravasamento). Sono state osservate occasionalmente febbre, brividi e mucosite.

Patologie epatobiliari

Molto comune: Aumenti dei livelli di fosfatasi alcalina sono stati osservati più frequentemente rispetto ai valori di SGOT, SGPT e bilirubina totale. La maggior parte di queste anomalie regredisce spontaneamente durante il corso del trattamento.

Raro: La disfunzione epatica grave (inclusa la necrosi epatica acuta) è stata riportata dopo la somministrazione di dosi di carboplatino superiori a quelle consigliate.

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Nessun sovradosaggio si è verificato durante gli studi clinici.

Sintomi:

I sintomi possono includere mielosoppressione, compromissione della funzione epatica, renale ed uditiva. I casi di dosi superiori a 1600 mg/m² indicano che i pazienti presentano sensazioni di estremo malessere con diarrea e sviluppo di alopecia. L'uso di dosi di carboplatino superiori a quelle raccomandate è stato associato a perdita della vista (vedere paragrafo 4.4).

Gestione:

Non sono noti antidoti per il sovradosaggio da carboplatino. Se necessario, tuttavia, il paziente può avere bisogno di trattamenti di supporto relativi a mielosoppressione, compromissione della funzione epatica, renale ed uditiva.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, composti del platino
Codice ATC: L01X A02

Il carboplatino, come il cisplatino, interferisce e instaura legami crociati nelle cellule esposte al medicinale. La reattività del DNA è correlata alla citossicità.

Pazienti pediatrici: non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia nei bambini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione del carboplatino nell'uomo, si osservano rapporti lineari tra la dose e le concentrazioni plasmatiche del platino totale e del platino libero ultra-filtrabile. L'area sotto la curva, concentrazione plasmatica verso il tempo del platino totale, indica inoltre un rapporto lineare con la dose quando la clearance della creatinina è ≥ 60 ml/min.

La somministrazione di dosi ripetute durante quattro giorni consecutivi non ha prodotto un accumulo di platino nel plasma. Dopo 1 ora dalla infusione ($20-520$ mg/m²), i livelli plasmatici di platino totale e di platino libero (ultra-filtrabile) decadono in modo bifasico seguendo una cinetica di primo ordine. Per il platino libero l'emivita nella fase iniziale (t alfa) è di 90 minuti circa, mentre nella fase successiva l'emivita (t beta) è di circa 6 ore. Nelle prime 4 ore dopo la somministrazione, tutto il platino libero si presenta sotto forma di carboplatino.

Il carboplatino viene escreto principalmente con le urine, con un recupero approssimativo del 65% della dose di platino somministrata entro 24 ore. La maggior parte del farmaco viene escreta nelle prime 6 ore. Circa il 32% della dose viene eliminato in forma immodificata. La clearance corporea totale e la clearance renale del platino libero ultrafiltrabile sono correlate alla velocità di filtrazione glomerulare ma non alla secrezione tubulare.

Il legame del carboplatino con le proteine plasmatiche è pari a 85-89% entro 24 ore dalla somministrazione, mentre nelle prime 4 ore è solo del 29% della dose. Nei pazienti con una scarsa funzionalità renale è necessario ridurre il dosaggio a causa dell'alterata farmacocinetica del carboplatino.

È stato riportato che la clearance del carboplatino varia di 3-4 volte nei pazienti pediatrici. Per quanto riguarda i pazienti adulti, i dati della letteratura suggeriscono che la funzionalità 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 d'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.

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

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura:

2 anni

Dopo la diluizione

In uso: La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente e 30 ore a 2-8°C.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno 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

L'infusione di carboplatino viene fornita in flaconcini di vetro ambrato di tipo I da 5 ml/ 15 ml/ 50 ml/ 100 ml contenenti rispettivamente 5 ml/ 15 ml/ 45 ml/ 60 ml di concentrato per soluzione. I flaconcini sono chiusi con un tappo grigio in gomma clorobutilica e ghiera di alluminio di tipo "flip-off".

1 flaconcino di vetro in una singola scatola

Flaconcino da 5 ml, contenente 50 mg di carboplatino, 10 mg/ml.

Flaconcino da 15 ml, contenente 150 mg di carboplatino, 10 mg/ml.

Flaconcino da 50 ml, contenente 450 mg di carboplatino, 10 mg/ml.

Flaconcino da 60 ml, contenente 600 mg di carboplatino, 10 mg/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

In caso di contatto del carboplatino con gli occhi o la pelle, lavare la parte interessata con abbondanti quantità d'acqua o soluzione salina normale. Si può utilizzare una crema leggera per trattare il bruciore transitorio della pelle. Se sono colpiti 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 soluzione di destrosio al 5% o soluzione di sodio cloruro allo 0,9%, a partire da concentrazioni di 0,5 mg/ml.

Linee guida per la manipolazione sicura degli agenti antineoplastici:

- 1 Il carboplatino deve essere preparato per la somministrazione solo da personale sanitario addestrato per un uso sicuro degli agenti chemioterapici.
- 2 La preparazione deve essere effettuata in un'area designata.
- 3 Devono essere indossati guanti protettivi adeguati.
- 4 Devono essere adottate precauzioni al fine di evitare che il farmaco venga accidentalmente a contatto con gli occhi. Nel caso di contatto con gli occhi, lavare con acqua e/o soluzione salina.
- 5 I farmaci citotossici non devono essere manipolati da personale femminile in stato di gravidanza.
- 6 Si devono adottare la cura e le precauzioni adeguate nello smaltimento degli oggetti (siringhe, aghi, ecc.) utilizzati per la ricostituzione dei farmaci citotossici. Il materiale in eccesso e i rifiuti corporei possono essere smaltiti mettendoli in sacchi di polietilene con doppia chiusura ed inceneriti alla temperatura di 1.000°C. I materiali di scarto liquidi possono essere sciacquati con abbondanti quantità d'acqua.
- 7 Il piano di lavoro deve essere coperto con carta assorbente monouso con rivestimento di plastica.
- 8 Usare raccordi Luer-Lock su tutte le siringhe e i set per la somministrazione. È raccomandato l'utilizzo di aghi a foro largo per minimizzare la pressione e la possibile formazione di aerosol. Questi ultimi possono essere anche ridotti con l'uso di un ago con dispositivo di sfiato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House,
319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,

Regno Unito

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

039263013 - "10 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino di vetro da 5 ml

039263025 - "10 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino di vetro da 15 ml

039263037 - "10 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino di vetro da 45 ml

039263049 - "10 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino di vetro da 60 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Marzo 2012

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO