

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARBOPLATINO AUROBINDO 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 10 mg di carboplatino.

1 flaconcino da 5 ml contiene 50 mg di carboplatino

1 flaconcino da 15 ml contiene 150 mg di carboplatino

1 flaconcino da 45 ml contiene 450 mg di carboplatino

1 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 limpida, incolore e priva di particelle

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

CARBOPLATINO AUROBINDO è indicato per il trattamento di

-1. carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata in:

(a) terapia di prima linea

(b) terapia di seconda linea, dopo il fallimento di altri trattamenti

-2. carcinoma polmonare a piccole cellule

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Il dosaggio raccomandato di CARBOPLATINO AUROBINDO nei pazienti adulti non trattati in precedenza e con funzionalità renale normale, ovvero clearance della creatinina > 60 ml/min, è 400 mg/m<sup>2</sup> in singola dose EV a breve termine, somministrata in un'infusione di 15-60 minuti. In alternativa, si può utilizzare la formula Calvert mostrata di seguito per determinare il dosaggio:

Dose (mg) = AUC desiderata (mg/ml x min) x [VFG ml/min + 25]

<b>AUC desiderata</b>	<b>Chemioterapia pianificata</b>	<b>Stato di trattamento del paziente</b>
5 - 7 mg/ml x min	Carboplatino in monoterapia	Non trattato in precedenza
4 - 6 mg/ml x min	Carboplatino in monoterapia	Trattato in precedenza

4 - 6 mg/ml x min	Carboplatino più ciclofosfamide	Non trattato in precedenza
----------------------	------------------------------------	-------------------------------

Nota: con la formula di Calvert, la dose totale di CARBOPLATINO AUROBINDO è calcolata in mg e non in mg/m<sup>2</sup>. La formula di Calvert non deve essere utilizzata per pazienti che sono stati sottoposti a pretrattamento intensivo\*\*.

\*\*Si considera che i pazienti siano stati sottoposti a pretrattamento intensivo se è stata loro somministrata una delle seguenti terapie:

- Mitomicina C
- Nitrosurea
- Terapia di associazione con doxorubicina/ciclofosfamide/cisplatino
- Terapia di associazione con 5 o più farmaci
- Radioterapia ≥ 4500 rad, incentrata su un campo di 20 x 20 cm o su più di un campo di terapia.

La terapia con carboplatino deve essere interrotta in caso di assenza di risposta, progressione della malattia e/o insorgenza di effetti indesiderati intollerabili.

La terapia non deve essere ripetuta fino a quattro settimane dopo la dose precedente di CARBOPLATINO AUROBINDO e/o fino a quando la conta dei neutrofili è almeno 2.000 cellule/mm<sup>3</sup> e la conta delle piastrine è almeno 100.000 cellule/mm<sup>3</sup>.

Si raccomanda la riduzione del dosaggio iniziale del 20-25% nei pazienti che presentano fattori di rischio quali precedente terapia mielosoppressiva e basso performance status (ECOG-Zubrod 2-4 o Karnofsky inferiore a 80).

Per le successive correzioni del dosaggio, si raccomanda la determinazione del nadir ematologico mediante conte ematiche settimanali durante i primi cicli di trattamento con CARBOPLATINO AUROBINDO.

Aghi o set per la somministrazione endovenosa che contengono parti di alluminio che possono venire in contatto con carboplatino non devono essere utilizzati nella preparazione o nella somministrazione

L'alluminio reagisce con il carboplatino causando la formazione di precipitati e perdita di potenza.

Durante la preparazione e la somministrazione si devono prevedere misure di sicurezza per le sostanze pericolose .

La preparazione deve essere effettuata da personale che sia stato istruito per l'uso in sicurezza indossando guanti, maschera facciale e indumenti protettivi.

### Danno renale

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

La frequenza di leucopenia, neutropenia o trombocitopenia gravi è stata mantenuta intorno al 25% con le seguenti raccomandazioni di dosaggio:

Valore basale della clearance della creatinina/ Dose iniziale (Giorno 1)  
41-59 ml/min 250 mg/m<sup>2</sup> E.V.  
16-40 ml/min 200 mg/m<sup>2</sup> E.V.

Sono disponibili dati insufficienti sull'uso di carboplatino in pazienti con clearance della creatinina pari o inferiori a 15 ml/min tali da permettere una raccomandazione sul trattamento.

Tutte le raccomandazioni di dose sopra riportate si applicano nella fase iniziale del trattamento.

Dosi successive devono essere aggiustate in accordo alla tollerabilità del paziente e ad un livello accettabile di mielosoppressione.

#### Terapia di associazione:

L'uso ottimale di CARBOPLATINO AUROBINDO in associazione con altri prodotti mielosoppressivi richiede correzioni del dosaggio in base alla terapia e alla posologia da adottare.

#### Popolazione pediatrica:

Non è possibile fornire raccomandazioni specifiche per il dosaggio perché l'esperienza con il carboplatino nei bambini è insufficiente.

#### Anziani:

Nei pazienti con più di 65 anni di età durante la fase iniziale e le fasi successive della terapia è necessario l'aggiustamento della dose di carboplatino

#### Modo di somministrazione

CARBOPLATINO AUROBINDO deve essere usato solo per via endovenosa. Il medicinale deve essere diluito prima dell'infusione..

Per le istruzioni sulla diluzione prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

CARBOPLATINO AUROBINDO è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Pazienti con grave mielodepressione
- Pazienti con tumori che sanguinano
- Pazienti con preesistente disfunzione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) a meno che a giudizio del medico e del paziente, i possibili benefici del trattamento superino i rischi.
- Uso concomitante di vaccino per la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5.)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il carboplatino per iniezione deve essere usato solo da medici qualificati con esperienza in farmaci chemioterapici.

Analisi per la conta delle cellule del sangue così come test per la funzionalità renale ed epatica devono essere condotti ad intervalli regolari

ed il farmaco deve essere sospeso se si osserva una depressione anomala del midollo spinale o anomalie nelle funzioni renali ed epatiche.

#### Tossicità ematologica

La leucopenia, la neutropia e la trombocitopenia sono dose- dipendenti e limitanti. La conta delle cellule del sangue periferico deve essere monitorato frequentemente durante il trattamento con carboplatino per iniezione e in caso di tossicità, fino a che non sia abbia avuto un recupero. In media il nadir viene raggiunto al giorno 21 nei pazienti che ricevono un' iniezione singola di carboplatino ed il giorno 15 nei pazienti che ricevono iniezione di carboplatino in associazione con altri agenti chemoterapici. In generale, singoli cicli intermittenti di iniezioni di carboplatino devono essere ripetute fino a che le conte di leucociti, neutrofili e piastrine siano tornati a valori entro la norma. La terapia non deve essere ripetuta per 4 settimane dopo il ciclo di iniezione di carboplatino precedente e/o fino a che la conta dei neutrofili sia almeno di 2.000 cell/mm<sup>3</sup> e quella piastrinica almeno a 100.000 cell/mm<sup>3</sup>.

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

#### Sindrome emolitico-uremica (SEU)

La sindrome emolitico-uremica (SEU) è un effetto indesiderato pericoloso per la vita. Il carboplatino deve essere interrotto ai primi segnali di qualche evidenza di anemia emolitica microangiopatica, come un rapido abbassamento dell'emoglobina con conseguente trombocitopenia, aumento della bilirubina sierica, creatinina sierica, azoto ureico nel sangue, o LDH. L'insufficienza renale potrebbe non essere reversibile con l'interruzione della terapia e potrebbe essere richiesta la dialisi.

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

La gravità della mielosoppressione è aumentata nei pazienti che hanno ricevuto dei trattamenti precedenti (in particolare con cisplatino) e/o con danno della funzionalità renale. Dosaggi iniziali di carboplatino per iniezione, in questi gruppi di pazienti devono essere adeguatamente ridotti (vedere paragrafo 4.2) e gli effetti attentamente monitorati mediante frequenti esami tra i trattamenti.

Al fine di ridurre al minimo gli effetti aggiuntivi, iniezioni di carboplatino in associazione con altre forme di trattamento con mielosoppressivi deve essere pianificata molto attentamente per quanto riguarda i dosaggi e i tempi di somministrazione. Per i pazienti che soffrono di grave mielosoppressione potrebbe essere necessaria una terapia trasfusionale di supporto.

Gli effetti mielosoppressivi possono essere addizionali a quelli della terapia chemioterapica. I pazienti con mielosoppressione grave e persistente sono ad alto rischio di complicazioni di infezioni incluse quelle con esiti fatali (vedere paragrafo 4.8.). Se si manifesta qualcuno di questi eventi, il dosaggio di carboplatino deve essere interrotto e si deve prendere in considerazione la modifica del dosaggio o la sospensione 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.

#### Sindrome da Leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)

Sono stati segnalati casi di sindrome da Leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS) nei pazienti che ricevono carboplatino in associazione alla chemioterapia. RPLS è una condizione neurologica rara, a rapida evoluzione e reversibile dopo interruzione del trattamento, che può includere convulsioni, ipertensione, mal di testa, confusione cecità ed altri disturbi della vista e neurologici (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi dell' RPLS si basa sulla conferma di tecniche di imaging del cervello, preferibilmente MRI (Imaging a risonanza magnetica)

#### Reazioni allergiche:

Come con altri farmaci a base di platino, possono manifestarsi reazioni allergiche che appaiono molto spesso durante la perfusione e richiedono l'interruzione della perfusione ed un trattamento sintomatico appropriato. Sono state segnalate in maniera non frequente reazioni allergiche al carboplatino come eruzioni eritematose, febbre senza causa apparente o prurito. Raramente si sono manifestate anafilassi, angio-edema e reazioni anafilattoidi come broncospasmo, orticaria ed edema facciale. Queste reazioni sono simili a quelle osservate dopo somministrazione di altri composti contenenti platino e possono manifestarsi entro alcuni minuti. L'incidenza delle reazioni allergiche può aumentare con terapie precedenti con esposizione al platino; comunque le reazioni allergiche sono state osservate dopo l'esposizione iniziale al Carboplatino. I pazienti devono essere tenuti sotto attenta osservazione per possibili reazioni allergiche e trattati con una terapia a supporto appropriata, incluso antistaminici, adrenalina e/o glucocorticoidi. *Sono state segnalate reazioni crociate, talvolta fatali, con tutti i composti a base di platino (vedere paragrafo 4.8).*

#### Tossicità a carico della funzione renale ed epatica

Il carboplatino può determinare compromissione della funzionalità renale ed epatica. Dosi molto elevate di carboplatino ( $\geq 5$  volte superiori alla dose raccomandata in monoterapia) hanno causato gravi alterazioni della funzionalità epatica e/o renale. Non è chiaro se un programma appropriato di idratazione possa contrastare gli effetti sulla funzionalità renale. In presenza di anomalia da moderata a grave negli esami di funzionalità renale o epatica, è necessario ridurre la dose o interrompere la terapia (vedere paragrafo 4.8).

L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti che presentano già compromissione della funzionalità renale prima del trattamento con carboplatino. La compromissione della funzionalità renale è inoltre più probabile nei pazienti che hanno già manifestato nefrotossicità a seguito di terapia con cisplatino.

In questa categoria a rischio, la terapia con Carboplatino Aurobindo deve necessariamente essere condotta con particolare cautela (vedere paragrafo 4.2). Sebbene non sia stata sufficientemente documentata l'evidenza clinica di

nefrotossicità in associazione, si raccomanda di non associare il carboplatino con aminoglicosidi o altri composti nefrotossici (vedere paragrafo 4.5).

#### Malattia veno-occlusiva epatica

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

#### Tossicità neurologica

Sebbene la tossicità neurologica periferica è generalmente comune e lieve, limitata a parestesie e diminuzione dei riflessi osteotendinei, la sua frequenza è aumentata nei pazienti di età superiore a 65 anni e / o in pazienti precedentemente trattati con cisplatino. Un monitoraggio ed esami neurologici devono essere eseguite ad intervalli regolari.

Sono stati segnalati disturbi visivi, compresa la perdita della vista, dopo l'uso di iniezioni di carboplatino in dosi maggiori di quelle raccomandate nei pazienti con danno renale. La vista sembra essere recuperata totalmente o in modo significativo nell'arco di settimane dall'interruzione delle alte dosi.

#### 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.

#### Uso in geriatria:

In studi sulla terapia d'associazione con carboplatino e ciclofosfamide, i pazienti anziani trattati con carboplatino hanno sviluppato grave trombocitopenia più frequentemente rispetto ai pazienti giovani.

Poiché spesso la funzione renale negli anziani è ridotta, la stessa deve essere tenuta in considerazione nella determinazione della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### Ototossicità

Sono stati segnalati difetti uditivi durante la terapia con carboplatino.

#### Ototossicità nei bambini

L'ototossicità può essere più pronunciata nei bambini. Nei pazienti pediatrici sono stati segnalati casi di perdita dell'udito con comparsa ritardata.

In questa popolazione è raccomandato un controllo uditivo a lungo termine.

#### Vaccinazioni

La somministrazione di vaccini vivi o attenuati in pazienti immunocompromessi da terapie con agenti chemioterapici incluso il carboplatino, può indurre infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con vaccini vivi deve essere evitata in pazienti in terapia con carboplatino. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati, tuttavia la risposta al vaccino potrebbe essere minore.

## Altri

Il potenziale cancerogeno del carboplatino non è stato studiato, tuttavia composti con meccanismi di azione e mutagenicità simili hanno dimostrato di essere cancerogeni (Vedere paragrafo 5.3).

Non sono state accertate la sicurezza d'impiego e l'efficacia della somministrazione di carboplatino nei bambini.

Il carboplatino può causare nausea e vomito. È stata segnalata l'utilità della premedicazione con antiemetici per ridurre l'incidenza e l'intensità di questi effetti.

Durante la preparazione e la somministrazione del carboplatino non devono essere utilizzati strumenti contenenti alluminio (Vedere paragrafo 6.2).

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

Il ricorso ad un trattamento anticoagulante è frequente nel trattamento di malattie tumorali per l'aumento del rischio trombotico. Se si è deciso di trattare il paziente con un anticoagulante orale si richiede di aumentare la frequenza del controllo del monitoraggio INR a causa dell'alta variabilità della coagulazione, tra individui, durante la chemioterapia anticancro.

### Uso concomitante controindicato

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

### Uso concomitante non raccomandato

- vaccini attenuati vivi (tranne per la febbre gialla): rischio di malattia sistemica a volte anche fatale. Tale rischio è aumentato nei soggetti già immunosoppressi per le malattie sotto riportate.

Uso di un vaccino inattivato se questo esiste (poliomelite).

- Fenitoina, fosfenitoina per il rischio di esacerbazioni delle convulsioni provocate da una diminuzione dell'assorbimento gastrico di fenitoina a causa del farmaco citotossico o a causa del rischio di un potenziamento della tossicità o di una perdita di efficacia del farmaco citotossico provocati dall'aumento del metabolismo epatico causato dalla fenitoina.

### Uso concomitante da prendere in considerazione

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

- Aminoglicosidici: l'uso concomitante di carboplatino con antibiotici aminoglicosidici deve essere presa in considerazione a causa della nefrotossicità cumulativa e della ototossicità in particolare in pazienti con insufficienza renale

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

- Agenti chelanti: l'uso concomitante di carboplatino e agenti chelanti deve essere evitata in quanto può teoricamente causare una diminuzione dell'effetto antineoplastico del carboplatino.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Il carboplatino in iniezione può causare un danno al feto quando somministrato in donne in gravidanza. Il carboplatino in iniezione è risultato essere embrotossico e teratogeno nei ratti trattati con il farmaco durante l'organogenesi. Non è stato condotto nessuno studio controllato in donne in gravidanza. Se questo farmaco viene usato durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta mentre prende questo farmaco, deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare di iniziare una gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se il carboplatino sia escreto nel latte materno. Se il trattamento diventa necessario durante il periodo di allattamento, questo deve essere interrotto.

### Fertilità

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

Gli uomini sessualmente maturi trattati con il carboplatino devono essere avvisati di non procreare durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la terapia e deve essere loro consigliato di chiedere informazioni sulla conservazione dello sperma prima dell'inizio della terapia a causa della possibilità di infertilità, anche irreversibile, dovuta al trattamento con carboplatino.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, CARBOPLATINO AUROBINDO può causare nausea e vomito, alterazioni della vista e ototossicità; pertanto i pazienti devono essere avvertiti sul potenziale effetto di tali eventi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

## 4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli eventi avversi riportati sono basati su dati cumulativi da una banca dati di 1.893 pazienti che ricevevano l'iniezione di carboplatino come unico agente e dall'esperienza post-marketing.

La classificazione è effettuata per sistemi ed organi secondo MedDRA e la frequenza è effettuata utilizzando le seguenti categorie di frequenza:

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

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

Non comune ( $\geq 1/1.000$ , a  $< 1/100$ );



Raro ( $\geq 1/10.000$ , a  $< 1/1.000$ );  
 Molto raro ( $< 1/10.000$ );  
 non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termine MedDRA</b>
<i>Infezioni e infestazioni</i>	Comune	Infezioni*
	Non comune	Polmonite
<i>Tumori benigni, maligni e and non specificati (cisti e polipi compresi)</i>	Non comune	Neoplasia secondaria connessa al trattamento
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Molto comune	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Comune	Emorragia*
	Raro	Neutropenia febbrile,
	Non nota	Sindrome emolitico-uremica, insufficienza midollare, leucemia promielocitica
<i>Disturbi del Sistema immunitario</i>	Comune	Ipersensibilità, reazione di tipo anafilattoide
	Raro	Anafilassi, shock anafilattico, angio-edema
<i>Disturbi del metabolisme della nutrizione</i>	Molto comune	Iperuricemia
	Raro	<u>Iponatriemia, anoressia</u>
	Non nota	Disidratazione, Sindrome da lisi tumorale
<i>Patologie del Sistema nervoso</i>	Commune	Neuropatia periferica, parestesia, diminuzione dei riflessi osteotendinei, disturbi del sistema sensoriale, disgeusia
	Molto raro	Accidente cerebrovascolare *
	Non nota	<u>Sindrome da Leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)</u>
<i>Patologie dell'occhio</i>	Comune	Disturbi della vista Rari casi di perdita della vista
	Raro	Neurite ottica
<i>Patologie</i>	Molto comune	Diminuzione subclinica della percezione acustica, che

<i>dell'orecchio e del labirinto</i>		consiste nella Perdita della percezione della alte frequenze (4000-8000 Hz)
	Comune	Tinnito, ototossicità
<i>Patologie cardiache</i>	Comune	Disturbi cardiovascolari*
	Molto raro	Insufficienza cardiaca*
<i>Patologie vascolari</i>	Molto raro	Embolia*, ipertensione, ipotensione
<i>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Disturbi respiratori, Patologia interstiziale polmonare, broncospasmo
<i>Patologie Gastrointestinali</i>	Molto comune	Vomito, nausea, dolore addominale
	Comune	Diarrea, stipsi, disturbi delle membrane mucose
	Non nota	Stomatite, pancreatite
<i>Disturbi epatici</i>	Raro	Disfunzione epatica grave
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutanei</i>	Comune	Alopecia, patologie della cute, orticaria, eruzione cutanea eritematosa, prurito
<i>Patologie del Sistema muscoloscheletrico, e del tessuto connettivo</i>	Comune	Patologie del Sistema scheletrico
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	Comune	Patologie urogenitali
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Molto comune	Astenia
	Comune	Sindrome simil-influenzale
	Non comune	Febbre e brividi senza evidenza di infezione, necrosi del sito di iniezione, reazione del sito di iniezione, stravasamento nel sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, malessere
<i>Esami diagnostici</i>	Molto comune	Diminuzione della clearance della creatinina renale, aumento dell'urea nel sangue, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dell'aspartato aminotransferasi, test della funzione epatica anormale, diminuzione del sodio, del potassio, del calcio e del magnesio nel sangue

	Comune	Aumento della bilirubina nel sangue, aumento della creatinine nel sangue ed aumento dell'acido urico nel sangue

\*Fatali in <1%, dei casi, gli eventi cardiovascolari fatali in <1% inclusi casi di insufficienza cardiaca, embolia, e accidente cerebrovascolare combinati.

#### Patologie Ematologiche:

La tossicità dose-limitante del carboplatino per iniezione è rappresentata dalla mielosoppressione.

In pazienti con valori basali nella norma si manifesta, nel 25% dei pazienti, trombocitopenia, con conte piastriniche inferiori a 50,000/mm<sup>3</sup>, una neutropenia con conta dei granulociti inferiore a 1.000/mm<sup>3</sup> nel 18% dei pazienti, e una leucopenia con conta leucocitaria inferior a 2,000/mm<sup>3</sup> nel 14% dei pazienti. Di solito il nadir si verifica il 21° giorno. La mielosoppressione può essere aggravata dalla combinazione di carboplatino per iniezione con altri composti mielosoppressivi o altre forme di trattamento. La mielotossicità è più grave nei pazienti precedentemente trattati con cisplatino,

ed in pazienti con funzionalità renale compromessa. I pazienti con performance status basso hanno anche evidenziato un aumento di leucopenia e di trombocitopenia. Questi effetti, anche se solitamente reversibili, hanno causato complicanze infettive ed emorragiche rispettivamente nel 4% e 5% dei pazienti trattati con carboplatino per iniezione. Queste complicanze hanno portato alla morte meno dell'1% dei pazienti.

Anemia con valori di emoglobina inferiori a 8 g/dl è stata osservata nel 15% dei pazienti con valori basali normali. L'incidenza dell'anemia aumenta con l'esposizione crescente al carboplatino per iniezione.

#### Patologie gastrointestinali

Il vomito si manifesta nel 65% dei pazienti in un terzo dei quali è grave.

La nausea si verifica in un ulteriore 15%. I pazienti trattati in precedenza (in particolare nei pazienti trattati con cisplatino) sembrano essere più inclini al vomito. Questi effetti di solito scompaiono entro 24 ore dopo il trattamento e sono generalmente sensibili o si possono prevenire con trattamento antiemetico. Il vomito è più probabile quando il carboplatino viene somministrato in combinazione con altri composti emetogeni. Gli altri disturbi gastrointestinali riportati sono stati nel 8% dei pazienti dolore, diarrea e costipazione nel 6 %.

#### Disturbi neurologici:

Neuropatia periferica (principalmente parestesie e diminuzione dei riflessi osteotendinei) si è verificata nel 4% dei pazienti trattati con carboplatino per iniezione. I pazienti di età superior ai 65 anni e pazienti precedentemente trattati con cisplatino, così come quelli in trattamento prolungato con carboplatino, sembrano essere a maggior rischio. Disturbi sensoriali clinicamente significativi (come disturbi visivi e alterazioni del gusto) si sono verificati nell'1% dei pazienti. La frequenza complessiva degli effetti collaterali neurologici sembra essere aumentata in pazienti trattati con

carboplatino in combinazione. Questo può anche essere correlato all'esposizione cumulativa prolungata.

#### Ototossicità:

Difetti uditivi nel campo delle frequenze del discorso parlato con disturbi nella gamma delle alte frequenze (4,000-8,000 Hz) sono stati trovati durante le indagini con una frequenza del 15%. Sono stati segnalati rarissimi casi di ipoacusia. Nei pazienti con udito già danneggiato dal cisplatino, si può verificare un ulteriore peggioramento della funzione uditiva durante il trattamento con carboplatino.

#### Patologie Renali:

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

L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti che presentano già compromissione della funzionalità renale prima del trattamento con carboplatino.

Non è chiaro se un programma di idratazione appropriato possa contrastare questo effetto, ma in caso di alterazione moderata (clearance della creatinina 41-59 ml/min) o grave della funzionalità renale (clearance della creatinina 21-40 ml/min) è necessario correggere il dosaggio o interrompere la terapia. Il carboplatino è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina pari o inferiore a 20 ml/min.

#### Elettroliti:

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

#### Patologie epatobiliari:

E' stata osservata una modifica della funzionalità epatica in pazienti con valori basali normali, tra cui un aumento della bilirubina totale nel 5%, SGOT nel 15%, e fosfatasi alcalina alkaline phosphatase nel 24% dei pazienti. Queste variazioni erano generalmente lievi e reversibili in circa la metà dei pazienti. In una serie limitata di pazienti che ricevevano dosi molto elevate di carboplatino e trapianto autologo di midollo osseo, si è verificato un grave innalzamento dei valori dei test di funzionalità epatica. Dopo la somministrazione di un alto dosaggio di carboplatino si sono verificati casi di una acuta necrosi fulminante delle cellule del fegato.

#### Reazioni allergiche:

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

#### Altri effetti indesiderati:

Sono state segnalate neoplasie secondarie acute dopo terapie citostatiche in terapie d'associazione contenenti carboplatino. Alopecia, febbre e brividi, mucositi, astenia, malessere così come disgeusia. In casi isolati, si è verificata una sindrome uremico-emolitica. Sono stati segnalati casi isolati di patologie cardiovascolari (insufficienza cardiaca, embolia) e di incidenti cerebrovascolari. Sono stati segnalati casi di ipertensione.

#### Reazioni locali:

Sono state segnalate le seguenti reazioni al sito di iniezione (bruciore, dolore, arrossamento, gonfiore, orticaria, necrosi collegata allo stravasamento).

#### 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

## **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi di sovradosaggio

Il carboplatino è stato somministrato in studi di fase I a una dose fino a 1600 mg/m<sup>2</sup> e.v. per ciclo. A questo dosaggio, si sono osservati effetti indesiderati ematologici potenzialmente letali con granulocitopenia, trombocitopenia e anemia. I nadir dei valori di granulociti, trombociti ed emoglobina si sono osservati tra i giorni 9 e 25 (valore mediano: giorni 12-17). I granulociti avevano raggiunto valori di  $\geq 500/\mu\text{l}$  dopo 8-14 giorni (valore mediano: 11) e i trombociti valori di  $\geq 25.000/\mu\text{l}$  dopo 3-8 giorni (valore mediano: 7).

Si sono inoltre verificati i seguenti effetti indesiderati non ematologici: alterazioni della funzionalità renale con una riduzione del 50% della velocità di filtrazione glomerulare, neuropatia, ototossicità, perdita della vista, iperbilirubinemia, mucosite, diarrea, nausea e vomito con cefalea, eritema e infezione grave. Nella maggior parte dei casi, i disturbi dell'udito erano transitori e reversibili.

#### Trattamento del sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio di carboplatino. Le complicazioni previste del sovradosaggio potrebbero essere correlate alla mielosoppressione così come alla compromissione della funzionalità epatica, renale ed uditiva. Trapianto di midollo osseo e trasfusioni (trombociti, sangue) possono essere misure efficaci di gestione degli effetti indesiderati ematologici.

Un dosaggio più elevato di quello raccomandato di carboplatino è collegato alla perdita della vista (vedere paragrafo 4.4).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antineoplastici, composti del platino,  
Codice ATC: L01XA 02

Il carboplatino è un farmaco antineoplastico di cui è stata dimostrata l'attività contro varie linee cellulari murine e umane.

Il carboplatino presenta un'attività sovrapponibile a quella del cisplatino contro una vasta gamma di tumori, indipendentemente dalla sede.

#### Meccanismo d'azione

Tecniche di eluizione alcalina e studi sui legami del DNA hanno dimostrato i meccanismi di azione qualitativamente simili del carboplatino e del cisplatino. Il carboplatino, analogamente al cisplatino, induce alterazioni della conformazione della superelica di DNA, il che è compatibile con un "effetto di accorciamento del DNA".

#### Popolazione pediatrica

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

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Distribuzione

La somministrazione di dosi ripetute per quattro giorni consecutivi non ha determinato un accumulo plasmatico di platino.

#### Biotrasformazione

Nell'uomo, la somministrazione di carboplatino ha determinato valori di emivita di eliminazione terminale del platino libero ultrafiltrabile e del carboplatino rispettivamente di circa 6 e 1,5 ore. Nella fase iniziale, la maggior parte del platino libero ultrafiltrabile è presente come carboplatino. L'emivita terminale del platino plasmatico totale è di 24 ore. Circa l'87% del platino plasmatico si lega alle proteine entro 24 ore dalla somministrazione.

#### Eliminazione

Il carboplatino viene escreto principalmente nelle urine, con un recupero di circa il 70% del platino somministrato entro le 24 ore. La maggior parte del farmaco viene escreta 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 stato riportato che la clearance del carboplatino vari da 3 a 4 volte nei pazienti pediatrici. Come per i pazienti adulti, i dati disponibili in letteratura suggeriscono che la funzionalità renale potrebbe contribuire alla variazione della clearance del carboplatino.

#### Linearità/Non linearità

Esiste una relazione lineare tra la dose e le concentrazioni plasmatiche del platino totale e libero ultrafiltrabile dopo somministrazione di carboplatino

nell'uomo. L'area sotto la curva, concentrazione plasmatica versus tempo del platino totale, indica inoltre un rapporto lineare con la dose quando la clearance della creatinina è  $\geq 60$  ml/min.

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

Il carboplatino ha mostrato 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, composti con meccanismi di azione e mutagenicità analoghi hanno mostrato di essere cancerogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per soluzioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Questa specialità medicinale non deve essere miscelata con altri medicinali, ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

Il carboplatino può interagire con l'alluminio formando un precipitato nero. Per la preparazione e la somministrazione del carboplatino non devono essere utilizzati aghi, siringhe, cateteri o set endovenosi contenenti parti in alluminio che potrebbero entrare in contatto con il medicinale. La precipitazione può determinare una riduzione dell'attività antineoplastica.

### **6.3 Periodo di validità**

Chiuso: 18 mesi

Dopo la diluizione: 8 ore. È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica durante l'uso per 8 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima della somministrazione sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 2 ore a 2-8 °C a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

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

Flaconcino ancora sigillato: non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare i contenitori nell'astuccio esterno per proteggerli dalla luce.

Dopo la diluizione: Non conservare a temperatura superiore a 25°C (vedere paragrafo 6.3).

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

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

Il flaconcino sarà confezionato con o senza rivestimento di plastica protettivo.

Confezioni: 1x5 ml, 5x 5 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 esclusivamente monodose.

### Contaminazione

In caso di contatto di CARBOPLATINO AUROBINDO con gli occhi o la pelle, lavare l'area interessata con abbondanti quantità d'acqua o di soluzione salina. Per trattare il dolore transitorio della pelle è possibile utilizzare una crema blanda. In caso di contatto con gli occhi, rivolgersi al medico.

### Smaltimento

Il prodotto inutilizzato o i materiali di scarto devono essere smaltiti in conformità con le normative locali.

### Diluizione

Prima dell'infusione, il prodotto deve essere diluito con una soluzione di destrosio al 5% o una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% fino a concentrazioni minime di fino a 0,5 mg/ml.

Linee guida per una manipolazione sicura dei prodotti antineoplastici:

- 1 CARBOPLATINO AUROBINDO deve essere preparato per la somministrazione solo da personale idoneo all'uso sicuro di prodotti chemioterapici.
- 2 La manipolazione deve essere effettuata in un'area dedicata.
- 3 Devono essere indossati guanti protettivi adeguati.
- 4 Devono essere prese le precauzioni necessarie a evitare che il farmaco venga accidentalmente a contatto con gli occhi. Nel caso questo accadesse, lavare con acqua e/o soluzione salina.
- 5 I preparati citotossici non devono essere manipolati da personale in stato di gravidanza.
- 6 Si devono osservare precauzioni adeguate per lo smaltimento degli oggetti (siringhe, aghi, ecc.) usati per la ricostituzione di farmaci citotossici. L'eccesso di materiale e il materiale solido di scarto possono essere smaltiti ponendoli in sacchi di polietilene doppiamente sigillati e incenerendoli a una temperatura di 1.000°C. Il materiale di scarto liquido può essere risciacquato con abbondanti quantità d'acqua.
- 7 La superficie di lavoro deve essere ricoperta con una carta assorbente monouso, plastificata sul retro.
- 8 Usare attacchi Luer-Lock su tutte le siringhe e i set. Si raccomanda di usare aghi a foro largo per ridurre al minimo la pressione e la possibile formazione di aerosol. Quest'ultimo può essere ridotto anche con l'uso di aghi a tiraggio.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**



Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. -Via San Giuseppe, 102 - 21047 Saronno (VA) - Italia

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

039990015 - "10 mg/ml CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1  
FLACONCINO 50 MG/5 ml

039990027 - "10 mg/ml CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 5  
FLACONCINI 50 MG/5 ml

039990039 - "10 mg/ml CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1  
FLACONCINO 150 MG/15 ml

039990041 - "10 mg/ml CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1  
FLACONCINO 450 MG/45 ml

039990054 - "10 mg/ml CONCENTRATO PER SOLUZIONE PER INFUSIONE" 1  
FLACONCINO 600 MG/60 ml

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25/03/2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**