

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carboplatino SUN 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato contiene 10 mg di carboplatino.

Un flaconcino da 5 ml di concentrato contiene 50 mg di carboplatino.

Un flaconcino da 15 ml di concentrato contiene 150 mg di carboplatino.

Un flaconcino da 45 ml di concentrato contiene 450 mg di carboplatino.

Un flaconcino da 60 ml di concentrato 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, priva di particelle.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Il carboplatino è indicato nel trattamento di

1. carcinoma ovarico in fase avanzata di origine epiteliale, nella:
  - terapia di prima linea
  - terapia di seconda linea, dopo l'insuccesso di altri trattamenti
2. carcinoma polmonare a piccole cellule.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Il carboplatino deve essere usato solo per via endovenosa. La dose raccomandata di carboplatino per pazienti adulti non trattati in precedenza e con funzione renale normale, vale a dire con clearance della creatinina >60 ml/min è pari a 400 mg/m<sup>2</sup> come dose singola somministrata per infusione endovenosa di breve durata (15-60 minuti).

In alternativa, per determinare la dose può essere utilizzata la formula di Calvert indicata di seguito:

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

<b>Dose (mg) = AUC target (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]</b>		
<b>AUC Target</b>	<b>Chemioterapia programmata</b>	<b>Stato di trattamento del paziente</b>
5-7 mg/ml.min	Carboplatino come agente singolo	Precedentemente non trattati
4-6 mg/ml.min	Carboplatino come agente singolo	Precedentemente trattati
4-6 mg/ml.min	Carboplatino più ciclofosfamide	Precedentemente non trattati

Nota: Con la formula di Calvert, la dose totale di carboplatino è calcolata in mg, non in mg/m<sup>2</sup>.

La formula di Calvert non deve essere usata in pazienti che hanno ricevuto un pretrattamento esteso\*\*.

\*\*I pazienti vengono considerati pesantemente pretrattati se hanno ricevuto i seguenti trattamenti:

- Mitomicina C
- Nitrosurea

- Terapia di associazione con doxorubicina/ ciclofosfamide / cisplatino
- Terapia di associazione con 5 o più agenti
- Radioterapia  $\geq 4500$  rad, incentrata su un campo 20x20 cm o su più di un campo di terapia .

In caso di mancata risposta del tumore, malattia progressiva e/o comparsa di effetti collaterali intollerabili la terapia con carboplatino deve essere interrotta.

La somministrazione non deve essere ripetuta fino a quattro settimane dopo la precedente e/o finché la conta dei neutrofili abbia raggiunto valori pari ad almeno 2000 cellule/mm<sup>3</sup> e la conta delle piastrine abbia raggiunto valori pari ad almeno 100.000 cellule/mm<sup>3</sup> .

Si raccomanda una riduzione del 20-25% della dose iniziale nei pazienti con fattori di rischio, ad esempio precedente trattamento mielosoppressivo e bassi livelli di performance status (ECOG-Zubrod 2-4 ovvero Karnofsky inferiore a 80).

Nelle prime fasi del trattamento con carboplatino e in previsione di un futuro aggiustamento della dose si raccomanda di determinare il nadir ematologico mediante conta ematica settimanale.

#### Compromissione renale

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

L'uso ottimale di carboplatino nei pazienti con compromissione della funzione renale richiede un adeguato aggiustamento del dosaggio e un monitoraggio frequente sia dei nadir ematologici che della funzione renale.

Non somministrare carboplatino in caso di velocità di filtrazione glomerulare  $\leq 20$  ml / min.

#### Terapia di combinazione

L'uso ottimale di carboplatino in associazione con altri agenti mielosoppressivi richiede aggiustamenti di dose secondo il dosaggio e lo schema di trattamento da adottare.

#### Anziani

A seconda delle condizioni fisiche dei pazienti possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio all'inizio o nel corso del trattamento.

#### Popolazione pediatrica

L'esperienza con carboplatino nei bambini è insufficiente per formulare specifiche raccomandazioni per il dosaggio.

#### Modo di somministrazione

Il prodotto deve essere diluito prima dell'infusione. Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Il carboplatino è controindicato nei pazienti che presentano:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri composti contenenti platino
- durante l'allattamento
- grave mielosoppressione
- tumori sanguinanti
- grave compromissione renale preesistente (con clearance della creatinina  $\leq 20$  ml/minuto).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Avvertenze

Il carboplatino deve essere somministrato da personale qualificato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di terapia antineoplastica. Devono essere prontamente disponibili impianti diagnostici e di trattamento per la gestione della terapia e di possibili complicanze.

La mielosoppressione da carboplatino è strettamente correlata alla sua clearance renale. Pazienti con funzionalità renale anormale o sottoposti a terapia concomitante con altri farmaci potenzialmente nefrotossici possono incorrere in mielotossicità più grave e prolungata. I parametri di funzionalità renale devono essere quindi attentamente valutati prima e durante la terapia.

I cicli di infusione di carboplatino, in circostanze normali non devono essere ripetute più frequentemente di una volta al mese. Dopo la somministrazione di carboplatino si verificano trombocitopenia, leucopenia e anemia. Nel corso e dopo terapia con carboplatino si raccomanda un frequente monitoraggio della conta ematica periferica. L'associazione di carboplatino e altri composti mielosoppressivi deve essere programmata molto attentamente per quanto concerne la dose e la durata, al fine di ridurre al minimo gli effetti aggiuntivi. In pazienti con grave mielosoppressione può essere richiesta una terapia trasfusionale di supporto.

Il carboplatino può provocare nausea e vomito. È stata riferita l'utilità di un pretrattamento con antiemetici per ridurre l'incidenza e l'intensità di questi effetti.

Il carboplatino può provocare compromissione della funzionalità renale ed epatica. Dosi molto elevate di carboplatino ( $\geq 5$  volte la dose raccomandata per singolo agente) hanno portato a gravi anomalie nella funzionalità epatica e / o renale. Non è chiaro se un adeguato programma di idratazione riesca a superare gli effetti sulla funzionalità renale. In presenza di grave alterazione dei test di funzionalità renale o epatica di grado da moderato a grave, si rende necessaria una riduzione della dose o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.8).

L'incidenza e la severità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti che presentano una ridotta funzionalità renale prima del trattamento con carboplatino. È più probabile compromissione della funzione renale nei pazienti che hanno precedentemente sperimentato nefrotossicità a seguito della terapia con cisplatino. Sebbene non esista evidenza clinica sulla nefrotossicità del composto, si raccomanda di non associare carboplatino con aminoglicosidi o altri composti nefrotossici.

Sono state segnalate infrequenti reazioni allergiche al carboplatino, ad esempio, eruzione eritematosa, febbre senza causa apparente o prurito. Raramente si sono verificati anafilassi, angioedema e reazioni anafilattoidi comprendenti broncospasmo, orticaria e edema facciale. Queste reazioni sono simili a quelli osservati dopo somministrazione di altri composti contenenti platino e si possono verificare entro pochi minuti. L'incidenza di reazioni allergiche può aumentare nel caso di precedente esposizione a terapia con platino; tuttavia, le reazioni allergiche sono state osservate durante l'esposizione iniziale al carboplatino. I pazienti devono essere osservati con attenzione per possibili reazioni allergiche e gestiti con opportuna terapia di supporto, tra cui antiistaminici, adrenalina e / o glucocorticoidi.

Devono essere effettuate su base regolare una valutazione neurologica e una valutazione dell'udito, soprattutto nei pazienti trattati con alte dosi di carboplatino. È più probabile che neurotossicità, come parestesia, diminuzione dei riflessi tendinei profondi, e ototossicità si manifestino in pazienti precedentemente trattati con altri trattamenti al platino e con altri agenti ototossici.

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

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione di carboplatino nei bambini non è stata dimostrata.

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

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

Non è raccomandata una terapia concomitante con farmaci nefrotossici o con farmaci ototossici, quali aminoglicosidi, vancomicina, capreomicina e diuretici, in quanto può causare aumento o peggioramento della tossicità dovuta ai cambiamenti indotti dal carboplatino della clearance renale di queste sostanze.

La mielosoppressione viene peggiorata dalla terapia di associazione con carboplatino ed altri composti mielosoppressivi. Pazienti sottoposti a terapia concomitante con altri agenti potenzialmente nefrotossici sono facilmente esposti a nefrotossicità più grave e prolungata a causa della ridotta clearance renale del carboplatino.

Si deve prestare cautela quando si utilizza il carboplatino in concomitanza con il warfarin, poiché sono stati segnalati casi di aumento dell'INR.

In caso di somministrazione concomitante di carboplatino e fenitoina, è stata osservata una riduzione dei livelli di fenitoina nel siero. Ciò può causare la ricomparsa delle convulsioni e può richiedere un aumento delle dosi di fenitoina.

La somministrazione concomitante di carboplatino e agenti chelanti deve essere evitata: dal punto di vista terapeutico, essa può provocare una riduzione dell'effetto antineoplastico del carboplatino. Tuttavia, negli esperimenti sugli animali o nell'uso clinico, l'effetto antineoplastico del carboplatino non è stato influenzato dal dietil-ditiocarbamato.

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

##### Gravidanza

La sicurezza sull'uso del carboplatino durante la gravidanza non è stata stabilita: studi condotti su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3.). Il carboplatino ha dimostrato di essere embriotossico, di essere teratogeno nel ratto e mutageno in vivo ed in vitro. Il carboplatino non deve essere usato durante la gravidanza, se non chiaramente indicato. Se il carboplatino viene usato durante la gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

##### Fertilità

Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare la gravidanza durante il trattamento con carboplatino e di usare efficaci metodi contraccettivi durante la terapia. Alle donne gravide o a quelle che lo diventano nel corso della terapia si deve fornire una consulenza genetica. Il carboplatino è genotossico. Quindi si raccomanda agli uomini sottoposti a trattamento con carboplatino di non procreare nel corso e fino a 6 mesi dopo il trattamento e di cercare consulenza sulla conservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità dell'instaurarsi di una infertilità irreversibile dovuta alla terapia con carboplatino.

##### Allattamento

Non è chiaro se il carboplatino venga escreto nel latte materno.

A causa del rischio di effetti nocivi sul neonato in allattamento, durante il trattamento con carboplatino si deve interrompere l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

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

Il carboplatino ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia il carboplatino può causare nausea e vomito che influiscono indirettamente sulla capacità di guidare e/o sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'incidenza degli effetti indesiderati riportati di seguito si basa sui dati ottenuti in un vasto gruppo di pazienti con diverse caratteristiche prognostiche prima del trattamento.

Sono state utilizzate le seguenti classi di frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

Raro ( $\geq 1/10.000 \leq 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

*Non comune.* Dopo la somministrazione di carboplatino come agente singolo o in terapia di associazione sono stati segnalati tumori secondari maligni (inclusa leucemia promielocitica comparsa 6 anni dopo la monoterapia con carboplatino e prima della radioterapia) (la relazione causale non è stata definita).

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

*Molto comune.* La mielosoppressione è una tossicità dose-limitante del carboplatino. La mielosoppressione può essere più grave e prolungata nei pazienti con funzione renale compromessa, lungo trattamento precedente, scarso performance status ed età superiore ai 65 anni. La mielosoppressione è inoltre peggiorata da una terapia combinata con carboplatino ed altri composti mielosoppressivi. Solitamente la mielosoppressione è reversibile e non cumulativa quando il carboplatino viene usato come agente singolo e somministrato alle dosi e con le frequenze raccomandate.

Ai dosaggi massimi tollerati di carboplatino somministrato come agente singolo, la trombocitopenia con nadir della conta delle piastrine inferiore a  $50 \times 10^9/l$ , compare in circa un terzo dei pazienti. Il nadir si ha solitamente tra il giorno 14 ed il giorno 21, con una ripresa entro 35 giorni dall'inizio della terapia.

Si è verificata leucopenia in circa il 20 % dei pazienti ma la ripresa dal giorno del nadir (giorno 14-28) può essere più lenta e avviene solitamente entro 42 giorni dall'inizio della terapia. In circa un quinto dei pazienti si verifica neutropenia con conta dei granulociti inferiore a  $1 \times 10^9/l$ . Una riduzione dell'emoglobina al di sotto di 9,5 mg/100 ml è stata osservata nel 48% dei pazienti con valori basali normali. Frequentemente insorge anemia che può essere cumulativa.

*Comune.* Sono state segnalate anche complicanze emorragiche, in genere minori.

*Non comune.* Occasionalmente sono state segnalate complicanze infettive.

*Raro.* Sono stati segnalati casi di neutropenia febbrile. Si sono verificati singoli casi di infezioni fatali ed emorragia.

#### **Disturbi del sistema immunitario**

*Comune.* In meno del 2% dei pazienti sono state segnalate reazioni allergiche al carboplatino, ad esempio, eruzione cutanea, orticaria, eruzione eritematosa, e febbre senza causa apparente o prurito. Queste reazioni sono simili a quelle osservate dopo somministrazione di altri composti contenenti platino e devono essere gestite con opportuna terapia di supporto.

*Raro.* Si sono verificati anafilassi, shock anafilattico, angioedema e reazioni anafilattoidi, incluso broncospasmo, orticaria, edema facciale e rossore al viso, dispnea, ipotensione, capogiri, respiro affannoso e tachicardia (vedere paragrafo 4.4).

#### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

*Molto comune.* Dopo il trattamento con carboplatino sono state segnalate riduzioni di elettroliti sierici (sodio, magnesio, potassio e calcio), ma non sono stati segnalati casi così gravi da provocare la comparsa di segni o sintomi clinici.

*Raro.* Sono stati segnalati casi di iponatriemia.

### **Patologie del sistema nervoso**

*Comune.* L'incidenza delle neuropatie periferiche dopo trattamento con carboplatino è del 6%. Nella maggior parte dei pazienti la neurotossicità è limitata a parestesie e diminuzione dei riflessi tendinei profondi. La frequenza e l'intensità di questo effetto collaterale aumenta nei pazienti anziani e in quelli precedentemente trattati con cisplatino. Parestesie presenti prima di iniziare la terapia con carboplatino, in particolare se correlate al precedente trattamento con cisplatino, possono persistere o aggravarsi durante il trattamento con carboplatino (vedere paragrafo 4.4).

*Non comune.* Sono stati segnalati sintomi del sistema nervoso centrale, tuttavia, sembrano essere spesso attribuiti alla terapia antiemetica concomitante.

### **Patologie dell'occhio**

*Raro.* Raramente, durante la terapia con il platino sono stati segnalati disturbi transitori della vista e a volte anche perdita transitoria della vista. Questo di solito è associato alla terapia ad alte dosi nei pazienti con compromissione renale. Nell'ambito della sorveglianza post-marketing è stata segnalata neurite ottica.

### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

*Molto comune.* Nel 15% dei pazienti trattati con carboplatino è stata segnalata una diminuzione subclinica della acuità uditiva, consistente in perdita dell'udito alle alte frequenze (4000-8000 Hz) determinata con audiogramma.

*Comune.* Ototossicità clinica. Solo l'1% dei pazienti presenta sintomi clinici, che si manifestano nella maggior parte dei casi con tinnito.

Nei pazienti precedentemente trattati con cisplatino e che hanno sviluppato perdita dell'udito correlata a tale trattamento, la compromissione dell'udito può persistere o peggiorare. Nei bambini che hanno ricevuto dosi di carboplatino superiori a quelli raccomandati e in associazione con altri farmaci ototossici è stata segnalata perdita dell'udito clinicamente significativa.

### **Patologie cardiache**

Molto raro. Eventi cardiovascolari (insufficienza cardiaca, embolia), così come gli eventi cerebrovascolari (colpo apoplettico) sono stati riportati in singoli casi (rapporto di causalità con il carboplatino non stabilito). Sono stati segnalati singoli casi di ipertensione.

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

*Molto raro.* Fibrosi polmonare che si manifesta con senso di costrizione al torace e dispnea. Questo deve essere considerato se è escluso uno stato di ipersensibilità polmonare (vedere Patologie sistemiche qui di seguito).

### **Patologie gastrointestinali**

*Molto comune.* Nausea senza vomito compare in circa un quarto dei pazienti sottoposti a trattamento con carboplatino; in metà dei pazienti è stato segnalato vomito ed un terzo di questi ha sofferto di grave emesi. Nausea e vomito compaiono generalmente dopo 6 - 12 ore dopo la somministrazione di carboplatino, spariscono entro 24 ore dal trattamento e rispondono di solito a trattamento antiemetico (che può anche prevenirli). Un quarto dei pazienti non ha avuto né nausea né vomito. Vomito non controllabile con i farmaci è stato osservato in solo l'1% dei pazienti. Il vomito sembra essere più frequente nei pazienti sottoposti a precedente trattamento, soprattutto in quelli sottoposti a precedente trattamento con cisplatino. Nel 17% dei pazienti sono comparsi disturbi gastrointestinali associati a dolore.

*Comune.* Diarrea (6%), stipsi (4%), mucosite.

*Raro.* Alterazione del gusto. Sono stati segnalati casi di anoressia.

### **Patologie epatobiliari**

*Molto comune.* Con il carboplatino, sono state segnalate anomalie dei test di funzionalità epatica (generalmente da lieve a moderata) in circa un terzo dei pazienti con valori basali normali. Il livello di

fosfatasi alcalina è aumentato più frequentemente del livello di glutammico-ossalacetica transaminasi sierica (SGOT), glutammico-piruvica transaminasi sierica (SGPT) o la bilirubina totale. La maggior parte di queste alterazioni regrediscono spontaneamente nel corso del trattamento.

*Raro.* Dopo la somministrazione di carboplatino a dosaggi più alti di quelli raccomandati è stata segnalata grave disfunzione epatica (compresa la necrosi epatica acuta).

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Comune.* Alopecia

### **Patologie renali e urinarie**

*Molto comune.* La tossicità renale non è solitamente dose-limitante nei pazienti che ricevono carboplatino, né richiede misure preventive, quali idratazione con fluidi ad alto volume o diuresi forzata. Tuttavia, aumentati livelli di urea sanguigna e di azoto nell'urea sanguigna o di creatinina nel siero possono verificarsi comunemente.

*Comune.* È possibile osservare anche compromissione della funzionalità renale, definita come riduzione della clearance della creatinina al disotto di 60 ml/min. L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale prima del trattamento con carboplatino. Non è chiaro se un idoneo programma di idratazione potrebbe evitare tale effetto, ma una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia sono richieste in presenza di moderata (clearance della creatinina da 41 a 59 ml/min) o grave alterazione (21 - 40 ml/min) della funzionalità renale. Il carboplatino è controindicato nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare pari o inferiore a 20 ml/min.

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

*Molto comune.* In circa un quarto dei pazienti si osserva iperuricemia. I livelli sierici di acido urico possono essere ridotti con l'allopurinolo. Astenia.

*Comune.* Malessere, orticaria, sindrome simil-influenzale, eruzione eritematosa, prurito.

*Non comune.* Febbre e brividi senza evidenza di infezioni, reazioni al sito di iniezione, quali dolore, eritema, edema, orticaria e necrosi.

*Raro.* Sindrome emolitico-uremica.

### **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 da 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 infusione. A questa dose sono stati osservati effetti collaterali ematologici fatali con granulocitopenia, trombocitopenia ed anemia.

I valori più bassi di granulociti, trombociti ed emoglobina sono stati osservati tra i giorni 9 e 25 (mediana: giorni 12-17). I granulociti hanno raggiunto valori  $\geq 500/\mu\text{l}$  dopo 8-14 giorni (mediana: 11) e i trombociti valori  $\geq 25.000/\mu\text{l}$  dopo 3-8 giorni (mediana: 7).

Sono comparsi anche i seguenti effetti collaterali non ematologici: disturbi della funzionalità renale con riduzione del 50% della velocità di filtrazione glomerulare, neuropatia, ototossicità, perdita della vista, iperbilirubinemia, mucosite, diarrea, nausea e vomito con mal di testa, eritema e grave infezione. Nella maggior parte dei casi, i disturbi dell'udito sono stati transitori e reversibili.

### **Trattamento del sovradosaggio**

Non esiste antidoto specifico per il sovradosaggio da carboplatino. Le complicazioni dovute al sovradosaggio potrebbero essere correlate a mielosoppressione così come a compromissione della



funzionalità epatica e renale. Il trapianto di midollo e le trasfusioni (trombociti, sangue) possono essere misure efficaci per il trattamento degli effetti collaterali ematologici.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antineoplastici, composti del platino

Codice ATC: L01X A02

Il carboplatino è un farmaco antineoplastico. La sua attività è stata dimostrata in diverse linee di cellule murine e umane.

Il carboplatino ha mostrato un'attività comparabile al cisplatino nei confronti di una vasta gamma di tumori, indipendentemente dal sito d'impianto.

Le tecniche di eluizione alcalina e gli studi di legame del DNA hanno dimostrato meccanismi di azione simili del carboplatino e del cisplatino. Come il cisplatino, il carboplatino induce modifiche nella conformazione superelocale del DNA, che corrisponde ad un "effetto accorciamento del DNA".

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo la somministrazione di carboplatino nell'uomo, si manifesta una relazione lineare tra la dose e le concentrazioni del platino ultra-filtrabile totale e libero. L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica vs la curva del tempo del platino totale mostra una relazione lineare con la dose quando la clearance della creatinina è  $\geq 60$  ml/min.

La somministrazione ripetuta per quattro giorni consecutivi non ha prodotto accumulo di platino nel plasma. Dopo la somministrazione di carboplatino i valori dell'emivita terminale di eliminazione del platino ultra-filtrabile libero e di carboplatino nell'uomo sono pari rispettivamente a circa 6 e 1,5 ore. Nella fase iniziale, la maggior parte del platino ultra-filtrabile libero è presente come carboplatino. L'emivita terminale del platino totale nel plasma è pari a 24 ore. Circa l'87% del platino plasmatico si lega alle proteine entro 24 ore dalla somministrazione. Il carboplatino viene secreto principalmente nelle urine, con un recupero di circa il 70% entro 24 ore del platino somministrato. La maggior parte del farmaco viene secreto nelle prime 6 ore. La clearance corporea totale e renale del platino ultra-filtrabile libero è correlata con la velocità della filtrazione glomerulare ma non con la secrezione tubulare.

È stato dimostrato che la clearance del carboplatino varia da 3 a 4 volte nei pazienti pediatrici. 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 si è dimostrato embriotossico e teratogeno nei ratti. È mutageno in vivo ed in vitro. Il potenziale cancerogeno del carboplatino non è stato studiato; tuttavia è stato riferito che composti aventi meccanismo d'azione e mutagenicità simili sono cancerogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2. Incompatibilità**

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

Aghi, siringhe, cateteri o set per la somministrazione endovenosa contenenti parti di alluminio che possono venire in contatto con carboplatino non devono essere usati per la preparazione o la somministrazione di carboplatino.

## **6.3. Periodo di validità**

Prodotto non aperto:  
2 anni.

Prodotto diluito:  
8 ore a temperatura ambiente (15-25°C), oppure 24 ore in frigorifero (2-8°C)

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono di norma superare 24 ore a 2 - 8°C, qualora il prodotto sia stato ricostituito / diluito in condizioni di asepsi controllate e validate.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non refrigerare o congelare.  
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

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

Flaconcini di vetro incolore di tipo 1 EP con tappo di colore grigio in gomma di clorobutile rivestito in teflon, sigillato con sigillo in alluminio a strappo con centro di colore arancione.

Confezioni:  
Flaconcini da 5 ml, 15 ml e 45 ml. Astucci da 1, 5 e 10 flaconcini.

Flaconcini di vetro, incolore di tipo 1 EP, con tappo di colore grigio in gomma di clorobutile rivestito in teflon, sigillato con sigillo in alluminio a strappo con centro di colore verde pappagallo.

Confezioni:  
Flaconcini da 60 ml.  
Astucci da 1, 5 e 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni vengano commercializzate.

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

Il medicinale è monouso. Eventuale soluzione per infusione non utilizzata deve essere eliminata.

## **Istruzioni per la diluizione**

Il prodotto deve essere diluito prima dell'infusione con glucosio per soluzioni iniettabili al 5% o con sodio cloruro per soluzioni iniettabili allo 0,9% fino a concentrazioni pari a 0,5 mg/ml (500 microgrammi/ml). Quando viene diluito secondo le indicazioni, il carboplatino è chimicamente e fisicamente stabile per 8 ore a temperatura ambiente (15-25°C) e per 24 ore a 2-8°C.

Dal punto di vista microbiologico, la preparazione per infusione deve essere usata immediatamente. Altrimenti, il tempo di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, salvo che il prodotto sia stato diluito in condizioni controllate e validate.

Prima della somministrazione, controllare visivamente la soluzione per la presenza di eventuali particelle e scolorimento.

Utilizzare la soluzione unicamente se è trasparente e priva di particelle.

### **Linee guida per la manipolazione di agenti antineoplastici:**

1. Carboplatino deve essere preparato per la somministrazione unicamente da professionisti che sono stati addestrati sulle condizioni d'uso in sicurezza di agenti chemioterapici.
2. Ciò deve essere eseguito in una zona designata
3. Devono essere indossati guanti di protezione adeguati
4. Devono essere adottate precauzioni per evitare che il farmaco accidentalmente venga in contatto con gli occhi. In caso di contatto con gli occhi, lavare con acqua e / o soluzione salina.
5. La preparazione di citotossici non deve essere eseguita da personale in stato di gravidanza.
6. Per lo smaltimento dei dispositivi (siringhe, aghi, ecc) utilizzati per ricostituire i farmaci citotossici devono essere adottate adeguate attenzioni e precauzioni . Il materiale in eccesso e i residui corporei possono essere eliminati mettendoli in sacchi doppi di polietilene sigillati ed eseguendo l'incenerimento ad una temperatura di 1000 ° C. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
7. Il piano di lavoro deve essere ricoperto di carta assorbente usa e getta plastificata sul retro.
8. Utilizzare raccordi Luer-Lock su tutte le siringhe e set. Si raccomandano aghi con foro di grandi dimensioni per ridurre al minimo la pressione e la possibile formazione di aerosol. Quest' ultima può essere ridotta anche con l'uso di un ago con dispositivo di sfiato.

### **Smaltimento**

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

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

Titolare AIC:

SUN Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polariavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Olanda

Rappresentante per l'Italia

SUN Pharmaceuticals Italia Srl - Via Luigi Rizzo, 8 - 20151 Milano

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

- “10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 5 ml AIC n. 039946013  
“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 15 ml AIC n. 039946025  
“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 45 ml AIC n. 039946037  
“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro da 60 ml AIC n. 039946049  
“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 5 flaconcini in vetro da 5 ml AIC n. 039946052  
“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 5 flaconcini in vetro da 15 ml AIC n. 039946064  
“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 5 flaconcini in vetro da 45 ml AIC n. 039946076  
“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 5 flaconcini in vetro da 60 ml AIC n. 039946088  
“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 10 flaconcini in vetro da 5 ml AIC n. 039946090

“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 10 flaconcini in vetro da 15 ml AIC n. 039946102  
“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 10 flaconcini in vetro da 45 ml AIC n. 039946114  
“10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione” 10 flaconcini in vetro da 60 ml AIC n. 039946126

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

Data della prima autorizzazione: 30/03/2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco