

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carboplatino Cipla 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.

Ogni flaconcino da 5 ml contiene 50 mg di carboplatino.

Ogni flaconcino da 15 ml contiene 150 mg di carboplatino.

Ogni flaconcino da 45 ml contiene 450 mg di carboplatino.

Ogni flaconcino da 60 ml contiene 600 mg di carboplatino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione chiara, incolore, priva di particelle visibili.

pH: 5,00 – 7,00.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carboplatino Cipla è indicato nel 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 del polmone a piccole cellule.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio e somministrazione

Il carboplatino deve essere usato solo per via endovenosa.

In pazienti adulti non pretrattati e con funzione renale normale, cioè con clearance della creatinina > 60 ml/min, la dose raccomandata di carboplatino è di 400 mg/m² in singola dose somministrata tramite infusione endovenosa a breve termine della durata da 15 a 60 minuti. Alternativamente, può essere utilizzata la formula Calvert riportata sotto per il calcolo del dosaggio:

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 formula di Calvert non deve essere utilizzata in pazienti massivamente pretrattati**.

** I pazienti sono considerati massivamente pretrattati se hanno ricevuto uno qualsiasi dei seguenti trattamenti:

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

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

La terapia non deve essere ripetuta fino a quando non siano trascorse 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.

La riduzione del dosaggio iniziale del 20-25% è raccomandata nei pazienti che presentano fattori di rischio, quali una precedente terapia mielosoppressiva e un basso 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 di terapia con il carboplatino per la titolazione successiva del dosaggio per i cicli successivi di terapia.

Aghi o set per somministrazione endovenosa contenenti parti di alluminio che possono entrare in contatto con il carboplatino iniettabile, non devono essere utilizzati per la preparazione e la somministrazione. L'alluminio reagisce con il carboplatino iniettabile causando la formazione di un precipitato e/o una perdita di potenza.

Durante la preparazione e la somministrazione devono essere rispettate le misure di sicurezza relative alle sostanze pericolose. La preparazione deve essere effettuata da personale addestrato in condizioni di sicurezza indossando guanti, mascherina e tuta di protezione.

Compromissione renale

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

La frequenza di leucopenia grave, neutropenia o trombocitopenia si mantiene a circa il 25% con i seguenti dosaggi raccomandati:

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 iniettabile in pazienti con clearance della creatinina di 15 ml/min o meno per consentire delle raccomandazioni al trattamento.

Tutte le dosi raccomandate sopra riportate si applicano al ciclo di trattamento iniziale. I dosaggi successivi devono essere regolati in base alla tolleranza del paziente ed a un livello di mielosoppressione accettabile.

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.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire le dosi raccomandate nella popolazione pediatrica.

Anziani

Nei pazienti di oltre 65 anni di età, è necessario un adeguamento della dose di carboplatino in base alla condizione generale, sia durante il primo ciclo di trattamento che durante i successivi cicli terapeutici.

Diluizione e ricostituzione

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

4.3 Controindicazioni

Il carboplatino è controindicato nei pazienti in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri composti contenenti platino;
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- Somministrazione concomitante di vaccino per la febbre gialla;
- Pazienti con mielosoppressione grave;
- Pazienti con tumori con emorragia;
- Pazienti con grave compromissione renale preesistente (clearance della creatinina < 30 ml al minuto) a meno che a giudizio del medico e del paziente, i possibili benefici del trattamento sono superiori ai rischi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il carboplatino deve essere somministrato solo sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso dei medicinali chemioterapici. La conta delle cellule ematiche, nonché i test di funzione renale ed epatica devono essere effettuati regolarmente e il medicinale deve essere interrotto se si riscontra una depressione anormale del midollo osseo o anomalie della funzione renale o epatica.

Tossicità ematologica

La leucopenia, la neutropenia e la trombocitopenia sono dose-dipendenti e dose-limitanti. Durante il trattamento con carboplatino endovenoso deve essere monitorata regolarmente la conta delle cellule del sangue periferico e in caso di tossicità, fino a che non si raggiunge il recupero. Il giorno mediano di nadir è il giorno 21 nei pazienti trattati solo con carboplatino e il giorno 15 nei pazienti trattati con carboplatino iniettabile in combinazione con altri agenti chemioterapici. In generale, un singolo ciclo intermittente di carboplatino iniettabile non deve essere ripetuto fino a che la conta dei leucociti, dei neutrofili e delle piastrine non siano tornati alla normalità. La terapia non deve essere ripetuta fino a 4 settimane dopo il precedente ciclo di carboplatino iniettabile e/o fino a che la conta dei neutrofili non sia di almeno 2.000 cellule/mm³ e la conta delle piastrine di almeno 100.000 cellule/mm³.

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

La gravità della mielosoppressione è aumentata nei pazienti con precedente trattamento (in particolare con cisplatino) e/o funzione renale compromessa. Il dosaggio iniziale di carboplatino in questi gruppi di pazienti deve essere opportunamente ridotto (vedere paragrafo 4.2) e gli effetti attentamente monitorati mediante frequenti conte ematiche tra i cicli. La terapia con carboplatino iniettabile in associazione con altri farmaci mielosoppressori deve essere pianificata con molta attenzione rispetto ai dosaggi e alla tempistica per minimizzare gli effetti additivi.

Tossicità renale e funzione epatica

La compromissione della funzione renale ed epatica può insorgere con il carboplatino. Dosi molto alte di carboplatino (≥ 5 volte la dose raccomandata dell'agente singolo) hanno prodotto gravi alterazioni della funzione epatica e/o renale. Non è chiaro se un programma appropriato di idratazione possa ovviare gli effetti sulla funzione renale. La riduzione della dose o l'interruzione della terapia è richiesta in presenza di un'alterazione da moderata a grave dei test di funzione renale o epatica (Vedere paragrafo 4.8).

L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti che hanno una funzione renale compromessa prima della terapia con il carboplatino. La compromissione della funzione renale è inoltre più probabile in pazienti che sono stati precedentemente affetti da nefrotossicità a causa della terapia con il cisplatino. In pazienti con funzione renale compromessa, l'effetto del carboplatino sul sistema ematopoietico è più pronunciata e più duratura che in pazienti con funzione renale normale. In questo gruppo a rischio la terapia con carboplatino deve essere effettuata con particolare attenzione (vedere paragrafo 4.2). Sebbene non sia stata raccolta alcuna evidenza clinica sulla nefrotossicità combinata, si consiglia di non associare il carboplatino con amminoglicosidici o altri composti nefrotossici.

Reazioni allergiche

Così come per altri farmaci a base di platino, possono verificarsi reazioni allergiche che si manifestano più frequentemente durante la perfusione e necessitano l'interruzione della perfusione e un trattamento sintomatico appropriato. Sono stati riportati rari casi di reazioni allergiche al carboplatino, ad es. reazione cutanea eritematosa, febbre senza alcuna causa apparente o prurito. Si sono verificati raramente anafilassi, angioedema e reazioni anafilattoidi, inclusi broncospasmo, orticaria e edema facciale. Queste reazioni sono simili a quelle osservate dopo la somministrazione di altri composti contenenti platino e possono verificarsi entro alcuni minuti. L'incidenza di reazioni allergiche può aumentare con l'esposizione precedente alla terapia con platino, tuttavia sono state osservate reazioni allergiche durante l'esposizione iniziale al carboplatino. I pazienti devono essere monitorati attentamente per possibili reazioni allergiche e trattati con la terapia di supporto appropriata, comprendente antistaminici, adrenalina e/o glucocorticoidi. Reazioni crociate, talvolta fatali, sono state riportate con tutti i composti del platino (vedere paragrafo 4.3 e 4.8).

Tossicità neurologica

Sebbene la tossicità neurologica periferica sia generalmente comune e lieve, limitata a parestesie e a diminuzione dei riflessi osteotendinei, la sua frequenza aumenta in pazienti di età superiore ai 65 anni e/o in pazienti precedentemente trattati con cisplatino. Devono essere effettuati ad intervalli regolari monitoraggi ed esami neurologici.

Sono stati riportati disturbi visivi, inclusa la perdita della vista, dopo l'uso del carboplatino iniettabile in dosi superiori a quelle raccomandate in pazienti con compromissione renale. La vista è recuperata del tutto o in misura significativa a poche settimane dalla sospensione di queste alte dosi.

Uso negli anziani

Negli studi che coinvolgono la terapia di combinazione con carboplatino e ciclofosfamide, i pazienti anziani trattati con carboplatino avevano una maggiore probabilità di sviluppare trombocitopenia grave rispetto ai pazienti più giovani. Nella determinazione del dosaggio deve essere presa in considerazione la funzione renale, poiché è spesso più bassa nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.2).

Altro

Durante la terapia con carboplatino sono stati riportati difetti uditivi. Nei bambini l'ototossicità si può manifestare in forma più pronunciata. Nei pazienti pediatrici sono stati riportati casi di perdita dell'udito con insorgenza ritardata. In questa popolazione si raccomanda un follow-up audiometrico a lungo termine.

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati nei pazienti immunocompromessi da agenti chemioterapici, incluso carboplatino, può provocare infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino

vivo deve essere evitata nei pazienti trattati con carboplatino. I vaccini inattivi o attenuati possono essere somministrati, tuttavia la risposta a tali vaccini può risultare diminuita.

Il potenziale carcinogenetico del carboplatino non è stato stabilito, tuttavia sostanze con meccanismo d'azione simile e mutagenicità hanno dimostrato di essere carcinogeniche (vedere paragrafo 5.3).

La sicurezza e l'efficacia dell'uso del carboplatino nei bambini non è stata dimostrata.

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 carboplatino può interagire con l'alluminio, formando un precipitato nero. Aghi, siringhe, cateteri o set per la somministrazione e.v. che contengono parti di alluminio che possono entrare in contatto con il carboplatino, non devono essere utilizzati per la somministrazione del medicinale.

A causa dell'aumentato rischio trombotico nelle malattie tumorali, l'uso dei trattamenti anticoagulanti è frequente.

L'alta variabilità intra-individuale della coagulabilità durante le malattie, e l'eventuale interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia anticancro, richiede un aumento della frequenza del monitoraggio dell'INR quando il paziente è trattato con gli anticoagulanti orali.

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 (fatta eccezione per il vaccino per la febbre gialla): rischio di malattia sistemica possibilmente fatale. Questo rischio aumenta nei soggetti già immunosoppressi a causa della loro malattia di base. Usare vaccini inattivati laddove questo sia disponibile (poliomielite).
- Fenitoina, fosfenitoina: rischio di esacerbazione delle convulsioni conseguente al calo dell'assorbimento digestivo della fenitoina da parte del medicinale citotossico o rischio di incremento della tossicità o perdita dell'efficacia del medicinale citotossico a causa all'aumentato metabolismo epatico da parte della fenitoina.
- La somministrazione concomitante di carboplatino e agenti chelanti deve essere evitata, in quanto ciò può teoricamente ridurre l'effetto antineoplastico del carboplatino. Comunque, sia negli animali che nell'uso clinico, gli effetti antineoplastici del carboplatino non sono stati influenzati dal dietilditiocarbamato.

Uso concomitante da tenere in considerazione

- Ciclosporina (e per estrapolazione tacrolimus e sirolimus): eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.
- Aminoglicosidi: l'uso concomitante di carboplatino con antibiotici aminoglicosidici deve essere valutato con cautela per il rischio di ototossicità e nefrotossicità cumulativa, in particolare nei pazienti con insufficienza renale.
- Diuretici dell'ansa: l'uso concomitante di carboplatino con un diuretico dell'ansa deve essere valutato con cautela per il rischio di ototossicità e nefrotossicità cumulativa.
- La terapia concomitante farmaci ototossici e nefrotossici come aminoglicosidi, vancomicina, capreomicina e diuretici non è raccomandata, poiché può portare ad un'aumentata o esacerbata tossicità dovuta ai cambiamenti indotti dal carboplatino nella clearance renale di queste sostanze.
- Quando il carboplatino viene somministrato con altri composti mielosoppressivi, l'effetto mielosoppressivo del carboplatino e/o degli altri composti può essere più pronunciato. È probabile che i pazienti che ricevono la terapia concomitante con altri agenti nefrotossici manifestino mielotossicità più grave e prolungata a causa della riduzione della clearance renale del carboplatino.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il carboplatino può causare danni al feto quando somministrato in donne in gravidanza. E' stato dimostrato che il carboplatino è embriotossico e teratogeno nei ratti trattati durante l'organogenesi. Nessuno studio controllato è stato condotto in donne in gravidanza.

Se il medicinale viene effettuato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza durante la terapia, deve essere avvertita dei potenziali rischi per il feto. Alle donne in età fertile si deve consigliare di evitare una gravidanza .

Allattamento

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

Se il trattamento diventa necessario durante il periodo dell'allattamento, l'allattamento al seno 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 e alla durata della terapia e possono essere irreversibili. Valutare il grado della compromissione della funzione testicolare o ovarica è complicato a causa dell'uso comune di combinazioni di diversi farmaci antineoplastici, che possono rendere difficile la valutazione degli effetti dei singoli agenti.

Agli uomini di età sessualmente matura trattati con carboplatino si raccomanda di non concepire un figlio durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la cura e di chiedere consigli prima dell'inizio della terapia sulla conservazione dello sperma a causa della possibilità di infertilità irreversibile causata dal trattamento con il carboplatino.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Tuttavia, il carboplatino può causare nausea, vomito, alterazioni della vista e ototossicità; quindi i pazienti devono essere avvertiti sul potenziale effetto di tali eventi sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse che seguono si basa su dati cumulativi di 1.893 pazienti trattati con carboplatino iniettabile come agente singolo e sull'esperienza post-marketing.

L'elenco viene presentato secondo la classificazione per sistema ed organo, MedDRA per termine preferenziale, e utilizzando le seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), e Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione organo-sistemica	Frequenza	Terminologia mEDRA
----------------------------------	-----------	--------------------

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	Neoplasia secondaria connessa al trattamento
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezioni*
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Comune	Emorragia*
	Non nota	Insufficienza midollare, neutropenia febbrile, sindrome emolitica-uremica
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità, reazione di tipo anafilattoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Disidratazione, anoressia, iponatriemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia periferica, parestesia, diminuzione dei riflessi osteotendinei, disturbi del sistema sensoriale, disgeusia
	Non comune	Accidenti cerebrovascolari*
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbi della vista, rari casi di perdita della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Ototossicità
Patologie cardiache	Comune	Disturbi cardiaci*
	Non nota	Insufficienza cardiaca*
Patologie vascolari	Non nota	Embolia*, ipertensione, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Disturbi respiratori, patologia interstiziale polmonare, broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, nausea, dolore addominale
	Comune	Diarrea, stipsi, disordini delle mucose
	Non nota	Stomatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia, patologie della cute
	Non nota	Orticaria, eruzione cutanea, eritema, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Patologie muscoloscheletriche
Patologie renali e urinarie	Comune	Disordini urogenitali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia
	Non nota	Necrosi del sito di iniezione, reazione nel sito di iniezione, stravasamento nel sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, malessere
Esami diagnostici	Molto comune	Diminuzione della clearance della creatinina renale, aumento di urea nel sangue, aumento della fosfatasi alcalina del sangue, aumento dell'aspartato aminotransferasi, test della funzione epatica anormale, diminuzione dei livelli di sodio, potassio, calcio e magnesio nel sangue.
	Comune	Aumento della bilirubina nel sangue, aumento dei livelli di creatinina e acido urico nel sangue.

*Fatali in meno dell'1% dei casi, eventi cardiovascolari fatali in meno dell'1% dei casi inclusi casi di insufficienza cardiaca, embolia e accidente cerebrovascolare combinato.

Descrizione delle reazioni avverse segnalate

Reazioni ematologiche:

La mielosoppressione è la tossicità dose-limitante del carboplatino iniettabile. Nei pazienti con valori basali normali, trombocitopenia con conta piastrinica al di sotto 50.000/mm³ si verifica nel 25% dei pazienti, neutropenia con conta dei granulociti inferiore a 1.000/mm³ nel 18% dei pazienti, e una leucopenia con conta leucocitaria inferiore a 2.000/mm³ nel 14% dei pazienti. Di solito il nadir si verifica il giorno 21. La mielosoppressione può essere aggravata dalla combinazione di carboplatino iniettabile con altri composti mielosoppressivi o altre forme di trattamento.

La mielotossicità è più grave nei pazienti precedentemente trattati, in particolare in pazienti precedentemente trattati con cisplatino e nei pazienti con funzionalità renale compromessa. I pazienti con stato fisico generale precario hanno anche manifestato un aumento di leucopenia e trombocitopenia. Questi effetti, sebbene solitamente reversibili, hanno causato complicanze infettive ed emorragiche rispettivamente nel 4% e 5% dei pazienti trattati con carboplatino iniettabile. Queste complicazioni hanno portato alla morte in meno dell'1% dei pazienti.

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

Reazioni gastrointestinali:

Il vomito si manifesta nel 65% dei pazienti, di cui un terzo nella forma grave. La nausea si manifesta in un ulteriore 15%. I pazienti precedentemente trattati (in particolare in quelli trattati precedentemente con cisplatino) sembrano essere maggiormente soggetti al vomito. Questi effetti scompaiono generalmente entro 24 ore dal trattamento e sono generalmente controllati o possono essere prevenuti mediante il ricorso ad antiemetici. E' più probabile che si manifesti il vomito quando carboplatino iniettabile viene somministrato in combinazione con altri composti emetogeni.

Gli altri disturbi gastro-intestinali erano dolore nell'8% dei pazienti, diarrea, e stipsi nel 6% dei pazienti.

Reazioni neurologiche:

La neuropatia periferica (soprattutto parestesie e calo dei riflessi osteotendinei) è stata segnalata nel 4% dei pazienti trattati con carboplatino iniettabile. Sembrano essere a maggiore rischio i pazienti di età superiore ai 65 anni, i pazienti già trattati con cisplatino, così come i pazienti trattati per periodi di tempo prolungato con carboplatino.

I disturbi sensoriali con rilevante valore clinico (cioè disturbi della vista e modifiche del gusto) si sono verificati nell'1% dei pazienti.

La frequenza cumulativa degli effetti collaterali neurologici sembra aumentare nei pazienti trattati con carboplatino iniettabile in combinazione e sembra anche essere correlata alla protratta esposizione cumulativa.

Ototossicità:

Difetti uditivi al di fuori della soglia uditiva con compromissioni nella gamma delle alte frequenze (4.000-8.000 Hz) sono stati riscontrati attraverso controlli audiometrici seriali con una frequenza del 15%. Sono stati segnalati casi molto rari di ipoacusia.

Nei pazienti con udito già danneggiato dal cisplatino, si può verificare un ulteriore inasprimento della funzione uditiva durante il trattamento con il carboplatino.

Reazioni renali:

Quando il carboplatino iniettabile è somministrato in dosi normali, lo sviluppo di un'alterazione della funzione renale non è comune, anche se il carboplatino iniettabile è stato somministrato senza 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% dei pazienti, e l'aumento di acido urico si verifica nel 5% dei pazienti. Questi incrementi sono generalmente lievi e reversibili in circa la metà dei pazienti. La clearance della creatinina ha dimostrato di essere la misura più sensibile della funzione renale nei pazienti trattati con carboplatino iniettabile. Il 27% dei pazienti con un valore basale di 60 ml/min o maggiore, manifesta una riduzione della clearance della creatinina durante la terapia con carboplatino iniettabile.

Elettroliti:

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

Reazioni epatiche:

E' stata osservata una modifica della funzione epatica in pazienti con valori basali normali, comprendente un aumento della bilirubina totale nel 5%, delle SGOT nel 15%, e della fosfatasi alcalina nel 24% dei pazienti. Queste variazioni erano generalmente lievi e reversibili in circa la metà dei pazienti. In una serie limitata di pazienti trattati con dosaggi molto elevati di carboplatino iniettabile e sottoposti a trapianto autologo di midollo osseo, si è verificato un grave innalzamento dei valori di test di funzionalità epatica.

Dopo la somministrazione di un alto dosaggio di carboplatino si sono verificati casi di una necrosi fulminante acuta delle cellule del fegato.

Reazioni allergiche:

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

Altri effetti indesiderati:

Sono state riportate neoplasie secondarie acute dopo terapie citostatiche in combinazione contenenti carboplatino.

Alopecia, febbre e brividi, mucosite, astenia, malessere così come disgeusia sono state osservate occasionalmente.

In casi isolati, si è verificata una sindrome uremico-emolitica.

Sono stati segnalati casi isolati di incidenti cardiovascolari (insufficienza cardiaca, embolia) e di incidenti cerebrovascolari.

Sono stati riportati casi di ipertensione.

Reazioni locali:

Astenia, sintomi

Sono stati segnalate 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi del sovradosaggio

Il carboplatino è stato somministrato per via endovenosa in studi di Fase I ad un dosaggio fino a 1600 mg/m² per ciclo. A questo dosaggio, sono stati osservati effetti indesiderati ematologici pericolosi per la vita, con granulocitopenia, trombocitopenia e anemia. I nadir di granulociti, trombociti ed emoglobina sono stati osservati tra il giorno 9 e il giorno 25 (mediana: giorni 12-17). I granulociti hanno raggiunto valori $\geq 500/\mu\text{l}$ dopo 8-14 giorni (mediana: 11) e valori di trombociti $\geq 25.000/\mu\text{l}$ dopo 3-8 giorni (mediana: 7).

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

Trattamento del sovradosaggio

Non è noto un antidoto per il sovradosaggio di carboplatino. Le complicanze previste del sovradosaggio dovrebbero essere correlate alla mielosoppressione e alla compromissione della funzione epatica, uditiva e renale. Il trapianto del midollo osseo e le trasfusioni (trombociti, sangue) possono essere misure efficaci di gestione degli effetti indesiderati ematologici. L'uso di dosi più alte di carboplatino iniettabile di quelle raccomandate è stato associato a perdita della vista (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETA' MEDICINALELOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Il carboplatino ha manifestato un'attività comparabile al cisplatino contro un'ampia gamma di tumori, a prescindere dal sito di impianto.

Tecniche di eluzione alcalina e studi sul legame del DNA hanno dimostrato modi d'azione qualitativamente simili del carboplatino e del cisplatino. Il carboplatino, come il cisplatino, induce cambiamenti nella conformazione super-elicoideale del DNA, compatibile con un "effetto di accorciamento del DNA".

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite.

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 dall'infusione (20-520 mg/m²), i livelli plasmatici del platino totale e del 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 sottoforma di carboplatino. Il legame del carboplatino con le proteine plasmatiche raggiunge l'85-89% entro 24 ore dalla somministrazione, sebbene nelle prime 4 ore solo fino al 29% della dose è legato alle proteine. 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 assunta 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. Nei pazienti con una scarsa funzione renale può essere necessario un aggiustamento del dosaggio a causa dell'alterata farmacocinetica del carboplatino.

E' 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 funzione renale può contribuire alla variazione della clearance del carboplatino.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il carboplatino ha dimostrato di essere embriotossico e teratogeno nei ratti. È mutageno *in vivo* e *in vitro* e sebbene il potenziale cancerogeno del carboplatino non sia stato studiato, sostanze con meccanismo 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 medicinali 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 portare alla riduzione dell'attività antineoplastica.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 2 anni.

Dopo diluizione

La stabilità chimica e fisica in uso dopo diluizione con i fluidi di infusione riportati al paragrafo 6.6 è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (25°C) o per 24 ore in condizioni di refrigerazione (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.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo diluizione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini chiari di vetro di tipo I, confezionati in una scatola.

I flaconcini sono chiusi con un tappo di gomma bromobutilica laminata con fluororesina con un rivestimento di alluminio ondulato e ghiera di polipropilene di tipo "flip-off".

Confezioni da 1 flaconcino contenente 50 mg/5 ml di carboplatino (Ghiera di tipo flip-off rossa).

Confezioni da 1 flaconcino contenente 150 mg/15 ml di carboplatino (Ghiera di tipo flip-off nera).

Confezioni da 1 flaconcino contenente 450 mg/45 ml di carboplatino (Ghiera di tipo flip-off blu).

Confezioni da 1 flaconcino contenente 600 mg/60 ml di carboplatino (Ghiera di tipo flip-off rossa).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

La soluzione deve essere usata solo se chiara e priva di particelle.

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'uso. Il prodotto può essere diluito con una soluzione di glucosio iniettabile al 5% o una soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9%, a concentrazioni da 2,0 mg/ml fino a 0,4 mg/ml (400 microgrammi/ml).

Linee guida per la manipolazione sicura degli agenti antineoplastici:

1. Il carboplatino deve essere preparato per la somministrazione solo da personale sanitario addestrato ad 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. In caso di contatto con gli occhi, lavare con acqua e/o soluzione salina.
5. La preparazione citotossica non deve essere manipolata da personale femminile in stato di gravidanza.
6. Si devono adottare l'attenzione 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 politene con doppia chiusura ed inceneriti alla temperatura di 1.000°C. I materiali di scarto liquidi possono essere sciacquati con abbondanti quantità d'acqua.
8. Il piano di lavoro deve essere coperto con carta assorbente monouso con rivestimento di plastica.
9. Usare raccordi Luer-Lock su tutte le siringhe e i set per la somministrazione. E' 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

Cipla Europe NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerp
Belgio

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

043451018 - "10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 5 ml
043451020 - "10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 15 ml
043451032 - "10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 45 ml
043451044 - "10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione" 1 flaconcino in vetro da 60 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco