

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carboplatino AHCL 10 mg/ml Concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ciascun flaconcino da 5 ml contiene 50 mg di carboplatino

Ciascun flaconcino da 15 ml contiene 150 mg di carboplatino

Ciascun flaconcino da 45 ml contiene 450 mg di carboplatino

Ciascun flaconcino da 60 ml contiene 600 mg di carboplatino

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

Una soluzione limpida, incolore, libera da particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il carboplatino è indicato per il trattamento di:

1. carcinoma dell'ovaio di origine epiteliale in fase avanzata in:

(a) terapia di prima linea

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

2. carcinoma del polmone a piccole cellule.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosaggio e somministrazione:

Il carboplatino deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa. La dose raccomandata di carboplatino in pazienti adulti non trattati precedentemente e con funzionalità renale normale, cioè clearance della creatinina > 60 ml/min è 400 mg/m^2 , in un'unica dose somministrata con infusione endovenosa a breve termine della durata da 15 a 60 minuti. Alternativamente la formula Calvert indicata sotto può essere utilizzata per determinare il dosaggio:

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

Dose (mg) = AUC target (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]		
AUC target	Chemioterapia programmata	Stato di trattamento del paziente
5-7 mg/ml .min	Carboplatino in monoterapia	Nessuna terapia precedente
4-6 mg/ml .min	Carboplatino in monoterapia	Terapia precedente
4-6 mg/ml .min	Carboplatino più ciclofosfamide	Nessuna terapia precedente

Nota: Con la formula Calvert, la dose totale di carboplatino viene calcolata in mg, non in mg/m². La formula di Calvert non deve essere utilizzata in pazienti massivamente pre-trattati**.

** I pazienti sono considerati massivamente pre-trattati se hanno ricevuto uno qualsiasi dei seguenti schemi terapeutici:

- Mitomicina C
- Nitrosourea
- Terapia con associazione di doxorubicina/ ciclofosfamide/cisplatino
- Terapia con 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 collaterali 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 neutrofilo è di almeno 2.000 cellule/mm³ e la conta piastrinica è di almeno 100.000 cellule/mm³.

La riduzione del dosaggio iniziale del 20-25% è consigliata nei pazienti che presentino 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 crasi ematica durante i cicli iniziali di terapia con il carboplatino per la titolazione successiva del dosaggio.

Insufficienza renale:

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

L'uso ottimale del carboplatino nei pazienti che si presentano con alterazione della funzionalità renale richiede titolazioni adeguate del dosaggio e il monitoraggio frequente sia dei nadir ematologici che della funzionalità renale.

In caso di velocità di filtrazione glomerulare di ≤ 20 ml/min, il carboplatino non deve essere somministrato affatto.

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.

Uso nei bambini:

Poiché non si ha un'adeguata esperienza sull'uso del carboplatino nei bambini, non è possibile raccomandare uno specifico regime posologico.

Anziani:

In base alle condizioni fisiche del paziente può rendersi necessaria un'aggiustamento della dose, sia inizialmente che durante la terapia.

Diluizione e ricostituzione:

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

4.3 Controindicazioni

Il carboplatino è controindicato nei pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo o ad altri composti contenenti platino
- allattamento
- mielosoppressione grave
- tumori con emorragia
- grave compromissione renale pre-esistente (clearance della creatinina ≤ 20 ml al minuto)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze:

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

La mielosoppressione associata all'uso del carboplatino è strettamente correlata alla clearance renale. Pazienti con un'alterata funzionalità renale sottoposti a terapia concomitante con altri farmaci potenzialmente nefrotossici possono andare incontro a mielotossicità più grave e prolungata. Si devono pertanto valutare attentamente i parametri della funzionalità renale prima, durante e dopo la terapia con carboplatino.

Normalmente, i cicli di infusione del carboplatino non devono essere ripetuti più di una volta al mese. Dopo la somministrazione di carboplatino possono insorgere trombocitopenia, leucopenia e anemia. Si raccomanda un frequente controllo della crasi ematica periferica durante e dopo la terapia con il carboplatino e successivamente ad intervalli settimanali. In questo modo si potrà monitorare la tossicità e aiuterà a determinare il nadir ed il recupero dei parametri ematologici, facilitando i successivi aggiustamenti di dosaggio. I livelli più bassi di piastrine si verificano solitamente tra il 14° e il 21° giorno dall'inizio della terapia. La maggiore riduzione è stata osservata in pazienti che erano stati precedentemente sottoposti ad un'intensiva chemioterapia mielosoppressiva. I livelli più bassi di globuli bianchi si verificano solitamente tra il 14° e il 28° giorno dall'inizio della terapia. Nel caso i livelli dovessero scendere al di sotto di 2000 cellule/mm³ o le piastrine al di sotto di 100.000 cellule/mm³ si deve considerare la necessità di posticipare la terapia a base di carboplatino fino all'evidente recupero del midollo osseo. Questo recupero avviene solitamente in 5-6 settimane. Nei trattamenti successivi può rendersi necessaria una terapia trasfusionale e si consiglia di ridurre i dosaggi.

La terapia con l'associazione di carboplatino ad altri farmaci mielosoppressori deve essere pianificata molto attentamente per quanto riguarda i dosaggi e i tempi di somministrazione,

per minimizzare gli effetti additivi. Nei pazienti affetti da grave mielosoppressione può rendersi necessaria una terapia trasfusionale di supporto.

Il carboplatino può causare nausea e vomito. La premedicazione con antiemetici si è dimostrata utile nel ridurre l'incidenza e l'intensità di questi effetti.

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

L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti che hanno una funzionalità renale compromessa prima della terapia con il carboplatino. Una compromissione della funzionalità renale è inoltre più probabile nei pazienti che sono stati affetti precedentemente da nefrotossicità a causa della terapia con il cisplatino. Sebbene non sia stata raccolta alcuna evidenza clinica sulla nefrotossicità combinata, si consiglia di non associare il carboplatino con amminoglicosidici o altri composti nefrotossici.

Sono state segnalate non frequentemente 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; sono state tuttavia osservate reazioni allergiche all'esposizione iniziale al carboplatino. I pazienti devono essere osservati attentamente per possibili reazioni allergiche e gestiti con la terapia di supporto appropriata, comprendente antiistaminici, adrenalina e/o glucocorticoidi.

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

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

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

Durante la preparazione e la somministrazione del carboplatino non devono essere utilizzate apparecchiature che contengono alluminio (Vedere paragrafo 6.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La terapia concomitante con farmaci nefrotossici o ototossici come amminoglicosidici, vancomicina, capreomicina e diuretici non è raccomandata, poichè questo potrebbe

portare ad un aumento o ad una esacerbazione della tossicità a causa dei cambiamenti nella clearance renale di queste sostanze indotti dal carboplatino.

Quando il carboplatino viene somministrato in associazione ad 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 siano affetti da mielotossicità più grave e prolungata a causa della riduzione della clearance renale del carboplatino.

È necessario esercitare cautela quando il carboplatino viene utilizzato contemporaneamente al warfarin, poiché sono stati segnalati casi di aumento dell'INR.

Una riduzione dei livelli sierici di fenitoina è stata osservata nel caso di somministrazione concomitante di carboplatino e fenitoina. Questo può portare alla ricomparsa di crisi convulsive e può richiedere un aumento dei dosaggi di fenitoina.

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

4.6 Fertilità, gravidanza, e allattamento

Gravidanza

La sicurezza nell'uso del carboplatino durante la gravidanza non è stata stabilita: gli studi sugli animali hanno dimostrato la tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3.). Il carboplatino ha dimostrato essere embriotossico e teratogeno nei ratti e mutageno *in vivo* e *in vitro*. Il carboplatino non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non chiaramente indicato. Se il carboplatino viene utilizzato durante la gravidanza, il paziente deve essere informato sul pericolo potenziale per il feto.

Fertilità

Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare l'inizio della gravidanza, utilizzando metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo la fine della terapia. Alle donne incinte o che rimangono incinte durante la terapia, deve essere fornito un counseling genetico.

Il carboplatino è genotossico. Si consiglia agli uomini trattati con il carboplatino di non concepire un figlio durante e fino a 6 mesi dopo la terapia e di ottenere le informazioni sulla conservazione dello sperma prima della terapia, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con il carboplatino.

Allattamento:

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

A causa della possibilità di effetti nocivi nei piccoli allattati, l'allattamento deve essere interrotto se la madre è trattata con il carboplatino (vedere paragrafo 4.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le incidenze delle reazioni avverse riportate qui sono basate sui dati cumulativi ottenuti in un ampio gruppo di pazienti con diverse caratteristiche prognostiche prima del trattamento.

Sono state utilizzate le seguenti frequenze:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$)

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

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

Patologie cardiache

Molto raro: Eventi cardiovascolari (insufficienza cardiaca, embolia) oltre a eventi cerebrovascolari (apoplezia) sono stati segnalati in singoli casi (il rapporto causale con il carboplatino non è stato stabilito). Sono stati segnalati singoli casi di ipertensione.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: La mielosoppressione rappresenta l'effetto tossico dose-limitante del carboplatino. La mielosoppressione può essere più grave e prolungata nei pazienti con funzionalità renale compromessa, trattamento massivo precedente, performance status scadente ed età superiore a 65 anni. La mielosoppressione è inoltre aggravata dalla terapia con associazione di carboplatino ad altri composti mielosoppressori. In genere la mielosoppressione è reversibile e non cumulativa quando il carboplatino è usato in monoterapia e ai dosaggi e alle frequenze di somministrazione raccomandati.

Ai massimi dosaggi tollerati di carboplatino somministrato in monoterapia, la trombocitopenia si verifica in circa un terzo dei pazienti con conte piastriniche di nadir inferiori a $50 \times 10^9/l$. In genere il nadir si verifica tra il 14° e il 21° giorno, con recupero entro 35 giorni dall'inizio della terapia.

La leucopenia è stata inoltre osservata nel 20% circa dei pazienti, ma la sua regressione dal giorno di nadir (tra il 14° e il 28° giorno) può essere più lenta e in genere avviene entro 42 giorni dall'inizio della terapia. La neutropenia con conte granulocitiche inferiori a $1 \times 10^9/l$ si verifica in circa un quinto dei pazienti. I valori di emoglobina inferiori a 9,5 mg/100 ml sono stati osservati nel 48% dei pazienti con valori basali normali. L'anemia si verifica spesso e può essere cumulativa.

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

Non comuni: Sono state segnalate occasionalmente complicanze infettive.

Raro: Sono stati segnalati casi di neutropenia febbrile. Si sono verificati singoli casi di infezioni e emorragia con pericolo di vita.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

Patologie del sistema nervoso

Comune: L'incidenza delle neuropatie periferiche dopo il trattamento con il carboplatino è del 6%. Nella maggioranza dei pazienti la neurotossicità è limitata alla parestesia ed alla riduzione dei riflessi tendinei profondi. La frequenza e l'intensità di questo effetto collaterale aumenta nei pazienti anziani e in quelli precedentemente trattati con il cisplatino. La parestesia presente prima di iniziare la terapia con il carboplatino, particolarmente se correlata a precedente terapia con il cisplatino, può persistere o aggravarsi durante il trattamento con il carboplatino. (Vedere Precauzioni).

Non comune: Sono stati segnalati sintomi nervosi centrali che risultano però spesso attribuiti alla terapia antiemetica concomitante.

Patologie dell'occhio

Raro: Sono stati riferiti raramente con la terapia a base di platino, dei disturbi transitori della vista, talvolta comprendenti perdita transitoria dellavista, in genere associati alla terapia con alti dosaggi nei pazienti con compromissione renale. Nella sorveglianza post marketing è stata segnalata la neurite ottica.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

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

Comune: Ototossicità clinica. Solo l'1% dei pazienti presenta una sintomatologia clinica, che si manifesta nella maggior parte dei casi sotto forma di tinnito. Nei pazienti che sono stati precedentemente trattati con il cisplatino e hanno sviluppato ipoacusia correlata a questa terapia, può verificarsi una persistenza o peggioramento della compromissione dell'udito.

A dosi superiori a quelle raccomandate e in associazione ad altri farmaci ototossici, è stata segnalata una perdita significativa dell'udito in pazienti pediatrici ai quali è stato somministrato il carboplatino.

Patologie gastrointestinali Molto comune: La nausea senza vomito si verifica in circa un quarto dei pazienti che assumono il carboplatino; il vomito è stato riferito in oltre la metà dei pazienti e circa un terzo di questi sono affetti da vomitogrove. La nausea e il vomito sono in genere ritardati fino a 6-12 ore dopo la somministrazione del carboplatino, spariscono in genere entro 24 ore dal trattamento e rispondono in genere ai (e possono essere prevenuti dai) farmaci antiemetici. Un quarto dei pazienti sono affetti da nausea o vomito. Il vomito non controllabile con farmaci è stato osservato soltanto nell'1% dei pazienti. Sembra che il vomito si verifichi più frequentemente in pazienti precedentemente trattati, particolarmente in pazienti precedentemente trattati con il cisplatino.

Patologie gastrointestinali dolorose si sono verificate nel 17% dei pazienti.

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

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

Patologie renali e urinarie

Molto comune: In genere la nefrotossicità non è dose-limitante nei pazienti che assumono carboplatino, né richiede accorgimenti preventivi come l'idratazione con alti volumi di fluidi o la diuresi forzata. Possono tuttavia verificarsi aumenti dei livelli ematici di azoto ureico e di urea o dei livelli sierici di creatinina.

Comune: si può anche osservare una compromissione della funzionalità renale, definita mediante una riduzione della clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min. L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti che hanno una funzionalità renale compromessa prima della terapia con il carboplatino. La compromissione della funzionalità renale è più probabile in pazienti che hanno precedentemente manifestato nefrotossicità in seguito a terapia con cisplatino.

Non è chiaro se un adeguato programma d'idratazione possa ovviare a questo effetto, ma la riduzione della dose o la sospensione della terapia è necessaria in presenza di funzionalità renale moderatamente alterata (clearance della creatinina da 41 a 59 ml/min) o di una compromissione renale grave (clearance della creatinina da 21 a 40 ml/min). Il carboplatino è controindicato nei pazienti con una clearance della creatinina uguale a o inferiore a 20 ml/min.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Alopecia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: Dopo il trattamento con il carboplatino sono state riportate diminuzioni degli elettroliti del siero (sodio, magnesio, potassio e calcio); questi casi non sono tuttavia di gravità tale da causare la comparsa di segni o sintomi clinici.

Raro: Sono stati riportati casi di iponatremia.

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

Non comune: Malignità secondarie (inclusa la leucemia promielocitica che si è verificata 6 anni dopo la monoterapia con il carboplatino e precedente l'irradiazione) sono state riportate dopo la somministrazione di carboplatino in monoterapia o in associazione (rapporto causale non stabilito).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: L'iperuricemia viene osservata in circa un quarto dei pazienti. I livelli sierici di acido urico possono essere diminuiti da allopurinolo. Astenia.

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

Non comune: Febbre e brividi senza evidenza di infezione; reazioni nel sito dell'iniezione, come dolore, eritema, gonfiore, orticaria e necrosi.

Raro: Sindrome uremica emolitica.

Disturbi del sistema immunitario

Comune: Sono state riportate reazioni allergiche al carboplatino in meno del 2% dei pazienti, ad es. reazione cutanea, orticaria, reazione cutanea eritematosa e febbre senza causa apparente o prurito. Queste reazioni sono simili a quelle osservate dopo la somministrazione di altri composti contenenti platino e devono essere gestite con l'appropriata terapia di supporto.

Raro: Si sono verificati anafilassi, shock anafilattico, angioedema e reazioni anafilattoidi, incluso broncospasmo, orticaria, edema facciale e vampate alla faccia, dispnea, ipotensione, capogiri, mancanza di respiro e tachicardia (Vedere paragrafo 4.4). Queste reazioni sono state

simili a quelle osservate dopo la terapia con cisplatino ma in alcuni casi non è stata presente reattività crociata.

Patologie epatobiliari

Molto comune: Anormalità dei test della funzionalità epatica (in genere da lievi a moderate) sono state riportate con il carboplatino in circa un terzo dei pazienti con valori basali normali. Aumenti dei livelli di fosfatasi alcalina sono stati osservati più frequentemente rispetto ai valori di SGOT, SGPT e bilirubina totale. La maggior parte di queste anormalità regredisce spontaneamente durante il corso del trattamento.

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

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/m²e.v. per ciclo. A questo dosaggio, sono stati osservati effetti collaterali ematologici con pericolo di vita, con granulocitopenia, trombocitopenia e anemia. I nadir di granulociti, trombociti ed emoglobina sono stati osservati tra il 9° e il 25° giorno (mediana: giorni 12-17). I granulociti hanno raggiunto valori di $\geq 500/\mu\text{l}$ dopo 8-14 giorni (mediana: 11) e valori di trombociti di $\geq 25.000/\mu\text{l}$ dopo 3-8 giorni (mediana: 7).

Si sono inoltre verificati i seguenti effetti collaterali non ematologici: disturbi della funzionalità 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 le disturbi dell'udito sono stati transitori e reversibili.

Trattamento del sovradosaggio

Non sono noti antidoti per il sovradosaggio da carboplatino. Le complicanze previste del sovradosaggio sarebbero correlate alla mielosoppressione e alla compromissione della funzionalità epatica e renale. Il trapianto del midollo osseo e trasfusioni (trombociti, sangue) possono essere misure efficaci di gestione degli effetti collaterali ematologici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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 superelicoideale del DNA, compatibile con un "effetto di accorciamento del DNA".

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

La somministrazione di dosi ripetute durante quattro giorni consecutivi non ha prodotto un accumulo di platino nel plasma. Dopo 1 ora dalla infusione ($20-520$ mg/m²), i livelli plasmatici di platino totale e di platino libero (ultra-filtrabile) decadono in modo bifasico seguendo una cinetica di primo ordine. Per il platino libero l'emivita nella fase iniziale (t alfa) è di 90 minuti circa, mentre nella fase successiva l'emivita (t beta) è di circa 6 ore. Nelle prime 4 ore dopo la somministrazione, tutto il platino libero si presenta sotto forma di carboplatino. Il legame del carboplatino con le proteine plasmatiche è pari a 85-89% entro 24 ore dalla somministrazione, mentre nelle prime 4 ore è solo del 29% della dose. Il carboplatino viene escreto principalmente con le urine, con un recupero approssimativo del 65% della dose di platino somministrata entro 24 ore. La maggior parte del farmaco viene escreta nelle prime 6 ore. Circa il 32% della dose viene eliminato in forma immodificata. La clearance corporea totale e la clearance renale del platino libero ultrafiltrabile sono correlate alla velocità di filtrazione glomerulare ma non alla secrezione tubulare. Nei pazienti con una scarsa funzionalità renale è necessario ridurre il dosaggio a causa dell'alterata farmacocinetica del carboplatino.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

Il carboplatino può interagire con l'alluminio formando un precipitato nero. Aghi, siringhe, cateteri o set per somministrazione endovenosa contenenti parti in alluminio che possono

venire a contatto con il carboplatino non devono essere utilizzati per la preparazione o la somministrazione del carboplatino. La precipitazione può avere come conseguenza la riduzione dell'attività antineoplastica.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura:

2 anni

Dopo la diluizione

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

1 flaconcino di vetro in una singola scatola

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

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

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

Flaconcino da 100 ml, contenente 600 mg di carboplatino, 10 mg/ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo prodotto è solo monouso.

Contaminazione

In caso di contatto del carboplatino con gli occhi o la pelle, lavare la parte interessata con abbondanti quantità d'acqua o soluzione salina normale. Si può utilizzare una crema leggera per trattare il bruciore transitorio della pelle. Se sono colpiti gli occhi rivolgersi ad un medico.

Smaltimento

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

Diluizione

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

Linee guida per la manipolazione sicura degli agenti antineoplastici:

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 Gennaio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

20 Maggio 2012