

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carboplatino medac 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 10 mg di carboplatino.

1 flaconcino da 5 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 50 mg di carboplatino.

1 flaconcino da 15 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 150 mg di carboplatino.

1 flaconcino da 45 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 450 mg di carboplatino.

1 flaconcino da 60 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 600 mg di carboplatino.

1 flaconcino da 100 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 1 000 mg di carboplatino.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Carboplatino medac 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione è una soluzione limpida, da incolore a color giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carboplatino medac concentrato per soluzione per infusione, da solo o in associazione con altri medicinali antineoplastici, è indicato per il trattamento dei seguenti tumori maligni:

- carcinoma epiteliale dell'ovaio in fase avanzata in:
 - a. terapia di prima linea
 - b. terapia di seconda linea, dopo il fallimento di altri trattamenti.
- carcinoma a piccole cellule del polmone

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In pazienti adulti non pretrattati e con funzionalità renale normale, la dose raccomandata di carboplatino è di 400 mg/m² in un'unica dose somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 15-60 minuti. In alternativa, usare la formula di Calvert seguente:

Dose (mg) = AUC target (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

AUC target	Chemioterapia proposta	Stato terapia 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 di Calvert, la dose totale di carboplatino è calcolata in mg e non in mg/m².

La formula di Calvert non deve essere usata in pazienti precedentemente sottoposti a pretrattamento estensivo con uno dei seguenti regimi terapeutici:

- mitomicina C,
- nitrosourea,
- terapia di associazione con doxorubicina/ciclofosfamide/cisplatino,
- terapia di associazione con 5 o più agenti,
- radioterapia ≥ 4500 rad, concentrata su un'area di 20 x 20 cm o su più aree.

La terapia con carboplatino deve essere interrotta in caso di mancata risposta del tumore, malattia progressiva e/o insorgenza di effetti indesiderati non tollerabili.

La terapia non deve essere ripetuta prima di quattro settimane dopo il precedente ciclo di carboplatino e/o fino a che la conta dei neutrofili non sia almeno di 2 000 cellule/mm³ e la conta piastrinica di almeno 100 000 cellule/mm³ (vedere paragrafo 4.4).

Una riduzione della dose iniziale del 20-25% è consigliata nei pazienti con fattori di rischio quali precedente trattamento mielosoppressivo (vedere anche paragrafo 4.4) o basso stato di validità (ECOG-Zubrod 2-4 o Karnofsky inferiore a 80).

Durante i cicli iniziali di trattamento con carboplatino, si raccomanda di determinare il nadir ematologico con controlli settimanali della conta ematica in vista dei futuri aggiustamenti della dose.

Anziani

Può essere necessario un aggiustamento della dose, all'inizio o successivamente, a seconda delle condizioni fisiche del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

L'uso ottimale del carboplatino in pazienti con funzionalità renale compromessa richiede opportuni aggiustamenti della dose e il monitoraggio frequente sia dei nadir ematologici sia della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min sono a rischio aumentato di mielosoppressione grave. La frequenza di grave leucopenia, neutropenia o trombocitopenia è stata mantenuta attorno al 25% con le seguenti raccomandazioni posologiche:

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.

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min, deve essere effettuata una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio prima di iniziare la terapia con carboplatino.

I dati relativi all'uso dell'iniezione di carboplatino in pazienti con clearance della creatinina pari o inferiore a 15 ml/min sono insufficienti per consentire una raccomandazione al trattamento.

Tutte le suddette raccomandazioni posologiche si applicano al ciclo di trattamento iniziale. Le dosi successive devono essere adattate alla tolleranza del paziente e al livello accettabile di mielosoppressione.

Terapia di associazione

L'uso ottimale del carboplatino in associazione con altri agenti mielosoppressivi richiede aggiustamenti della dose in base al regime e allo schema adottato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Poiché non sono disponibili esperienze sufficienti con l'uso di carboplatino nei bambini, non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Il carboplatino deve essere usato solo per via endovenosa.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Diluizione:

Il prodotto può essere diluito con soluzione per infusione di glucosio da 50 mg/ml (5%) a concentrazioni di 0,4-2 mg/ml o con soluzione per infusione di sodio cloruro da 9 mg/ml (0,9%) a una concentrazione di 2 mg/ml.

Il carboplatino può interagire con l'alluminio con la formazione di un precipitato nero. Per la preparazione o la somministrazione del medicinale non devono essere usati aghi, siringhe, cateteri e set per somministrazione e.v. contenenti parti in alluminio che possono entrare in contatto con il carboplatino (vedere paragrafo 6.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione renale grave preesistente (**clearance della creatinina < 30 ml/min**), a meno che, secondo il parere del medico e del paziente, i possibili benefici del trattamento siano superiori ai rischi (vedere paragrafo 4.2).
- Mielosoppressione grave.
- Tumori sanguinanti.
- Uso concomitante del vaccino per la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con anamnesi di grave reazione allergica a componenti contenenti platino.
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il carboplatino deve essere usato solo da medici di centri attrezzati con esperienza nell'uso di principi attivi chemioterapici antitumorali. Devono essere prontamente disponibili strutture diagnostiche e di trattamento per la gestione della terapia e delle eventuali complicazioni. Le conte ematiche, così come le prove della funzionalità renale ed epatica, devono essere eseguite regolarmente e il medicinale deve essere interrotto se si osservano depressione anomala del midollo osseo o una funzionalità renale o epatica anormale.

Tossicità ematologica

La leucopenia, la neutropenia e la trombocitopenia sono dose-dipendenti e dose-limitanti. Le conte ematiche periferiche devono essere monitorate frequentemente durante il trattamento con carboplatino e, in caso di tossicità, fino al recupero. Nei pazienti che ricevono carboplatino in monoterapia, il

giorno mediano del nadir è il giorno 21, mentre nei pazienti che ricevono carboplatino in associazione con altri agenti chemioterapici è il giorno 15. In generale, singoli cicli intermittenti di carboplatino non devono essere ripetuti finché le conte dei leucociti, dei neutrofili e delle piastrine non rientrano nella norma. La terapia non deve essere ripetuta nelle 4 settimane successive al precedente ciclo di carboplatino e/o fino a che la conta dei neutrofili non sia di almeno 2 000 cellule/mm³ e la conta piastrinica di almeno 100 000 cellule/mm³. Per il trattamento successivo possono essere necessarie trasfusioni ed essere raccomandate riduzioni della dose.

L'anemia è frequente e cumulativa e molto raramente richiede una trasfusione. In pazienti trattati con carboplatino è stata segnalata anemia emolitica con presenza di anticorpi sierologici farmaco-indotti. Questo evento può essere fatale.

La gravità della mielosoppressione, in particolare della trombocitopenia, è aumentata in pazienti con precedente trattamento (in particolare con cisplatino) e/o funzionalità renale compromessa. Le dosi iniziali di carboplatino in questi gruppi di pazienti devono essere opportunamente ridotte (vedere paragrafo 4.2) e gli effetti devono essere attentamente monitorati attraverso frequenti conte ematiche tra i cicli.

Gli effetti mielosoppressivi possono aggiungersi a quelli della chemioterapia concomitante. I pazienti con mielosoppressione grave e persistente sono ad alto rischio di complicazioni a carattere infettivo, anche con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Se si verifica uno di questi eventi, il trattamento con carboplatino deve essere interrotto e deve essere considerata la modifica della dose o l'interruzione del trattamento. L'associazione di carboplatino con altre forme di trattamento mielosoppressivo deve essere valutata attentamente, in particolare per quanto riguarda le dosi e i tempi di somministrazione, al fine di minimizzare gli effetti tossici additivi.

Sono state segnalate leucemia promielocitica acuta e sindrome mielodisplastica (SMD)/leucemia mieloide acuta (LMA) anni dopo la terapia con carboplatino e altri trattamenti antineoplastici.

Sindrome emolitico-uremica (SEU)

La sindrome emolitico-uremica (SEU) è un effetto indesiderato pericoloso per la vita. Il trattamento con carboplatino deve essere interrotto ai primi segni di qualsiasi evidenza di anemia emolitica microangiopatica, quali diminuzione molto rapida dell'emoglobina con concomitante trombocitopenia, aumento della bilirubina sierica, della creatinina sierica, dell'azoto uremico ematico o dell'LDH. L'insufficienza renale può non essere reversibile con l'interruzione della terapia e può essere necessaria la dialisi.

Reazioni allergiche

Come con altri medicinali a base di platino, possono verificarsi reazioni allergiche che insorgono più frequentemente durante l'infusione e che possono richiedere l'interruzione dell'infusione e un appropriato trattamento sintomatico. Reazioni crociate, talvolta fatali, sono state riportate con tutti i composti del platino (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.8).

Sono stati segnalati casi di reazioni da ipersensibilità progredite fino alla sindrome di Kounis (arteriospasma coronarico allergico acuto che può provocare infarto del miocardio, vedere paragrafo 4.8).

Tossicità renale

L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare nei pazienti con funzionalità renale compromessa già prima del trattamento con carboplatino. Non è chiaro se un adeguato programma di idratazione possa ovviare a tale effetto, ma in presenza di un'alterazione moderata della funzionalità renale è necessaria una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

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

Tossicità neurologica

Sebbene la tossicità neurologica periferica sia generalmente comune e lieve, limitata a parestesia e diminuzione dei riflessi osteotendinei, la sua frequenza aumenta in pazienti di età superiore a 65 anni e/o in pazienti precedentemente trattati con cisplatino. Il monitoraggio e gli esami neurologici devono essere condotti a intervalli regolari.

Disturbi visivi, compresa la perdita della vista, sono stati riportati dopo l'uso di carboplatino a dosi più alte rispetto a quelle raccomandate in pazienti con compromissione renale. La vista sembra ripristinarsi totalmente, o in misura significativa, nelle settimane dopo l'interruzione di queste alte dosi.

Effetti gastrointestinali

Il carboplatino induce emesi. L'incidenza e la gravità dell'emesi possono essere ridotte dal pretrattamento con antiemetici o dall'infusione continua di carboplatino nell'arco di 24 ore oppure dall'infusione di dosi separate nell'arco di 5 giorni anziché in una singola dose. Gli inibitori selettivi del recettore della serotonina di tipo 3 (5-HT₃) (per es. ondansetron) o le benzamidi sostituite (per es. metoclopramide) possono essere particolarmente efficaci come antiemetici e la terapia di associazione può essere considerata in pazienti con emesi refrattaria o grave.

Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)

Sono stati riportati casi di sindrome da leucoencefalopatia reversibile posteriore *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, (RPLS) in pazienti trattati con carboplatino in chemioterapia di associazione. La RPLS è una condizione neurologica rara, reversibile dopo l'interruzione del trattamento, a rapida progressione, che può includere convulsioni, ipertensione, cefalea, confusione, cecità e altri disturbi visivi e neurologici (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di RPLS si basa sulla conferma attraverso imaging cerebrale, preferibilmente tramite RMI (risonanza magnetica per immagini).

Malattia veno-occlusiva epatica

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

Sindrome da lisi tumorale (SLT)

Nell'esperienza post-marketing, è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale (SLT) in pazienti trattati con carboplatino da solo o in associazione con altri agenti chemioterapici.

I pazienti ad alto rischio di SLT, quali quelli con alto tasso di proliferazione, carico tumorale elevato e alta sensibilità agli agenti citotossici, devono essere attentamente monitorati e devono essere adottate le precauzioni appropriate.

Dosaggio di carboplatino

Alcuni sottogruppi di pazienti (per es. età 40-59, IMC 20-25) sono particolarmente a rischio di sottotrattamento se la GFR viene stimata con la formula di Cockcroft-Gault. Dal momento che una stima accurata della GFR è fondamentale per il trattamento con intento curativo, in questi casi la GFR deve essere preferibilmente determinata utilizzando un metodo standard misurato (inulina, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-iotalamato o ioexolo), se fattibile.

Anziani

In studi che prevedevano la terapia di associazione con carboplatino e ciclofosfamida, i pazienti anziani trattati con carboplatino hanno mostrato una maggiore probabilità di sviluppare

trombocitopenia grave rispetto ai pazienti più giovani. Poiché la funzionalità renale è spesso diminuita negli anziani, deve essere presa in considerazione nella determinazione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Altro

Sono stati riportati difetti dell'udito durante la terapia con carboplatino. L'ototossicità può essere più pronunciata nei bambini. Sono stati riportati casi di perdita dell'udito con insorgenza ritardata in pazienti pediatrici. Si raccomanda un follow-up audiometrico a lungo termine in questa popolazione.

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi a causa di agenti chemioterapici, incluso carboplatino, può portare a infezioni gravi o fatali. La vaccinazione con un vaccino vivo deve essere evitata in pazienti che ricevono carboplatino. I vaccini uccisi o inattivati possono essere somministrati; tuttavia, la risposta a tali vaccini può risultare diminuita.

Il potenziale cancerogeno del carboplatino non è stato studiato, ma composti con meccanismi d'azione analoghi e proprietà mutagene simili sono stati descritti come cancerogeni.

Misure adeguate per la prevenzione delle gravidanze devono essere adottate durante e per almeno 6 mesi dopo il trattamento. Anche gli uomini devono adottare misure contraccettive durante e per almeno 3 mesi dopo il trattamento, poiché il potenziale mutageno del carboplatino può distruggere i cromosomi negli spermatozoi umani.

Se si desidera procreare, si raccomanda una consulenza sulla conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia. Le donne in gravidanza devono evitare di manipolare il carboplatino.

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il carboplatino è perlopiù utilizzato in associazione a farmaci antineoplastici con effetti citotossici simili. In queste circostanze può verificarsi una tossicità cumulativa.

Quando il carboplatino è associato ad altri farmaci mielosoppressivi, l'effetto sul midollo osseo del carboplatino e/o dei farmaci aggiuntivi prescritti può essere potenziato. Nei pazienti in trattamento concomitante con altre sostanze nefrotossiche, vi è una maggiore possibilità di una mielotossicità più marcata e prolungata, a causa della ridotta clearance renale del carboplatino.

A causa dell'aumentato rischio trombotico in caso di malattie tumorali, è frequente l'uso di un trattamento anticoagulante. L'alta variabilità intra-individuale della coagulabilità in situazioni patologiche e l'eventualità di un'interazione tra gli anticoagulanti orali e la chemioterapia oncologica richiedono, se è stato deciso di trattare il paziente con anticoagulanti orali, un aumento della frequenza del monitoraggio dell'INR.

Uso concomitante controindicato

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

Uso concomitante non raccomandato

- Vaccini vivi attenuati (escluso quello per la febbre gialla): rischio di malattie sistemiche, eventualmente fatali. Il rischio è aumentato in soggetti già immunosoppressi per le loro malattie di base. Usare un vaccino inattivato, se disponibile (poliomielite).
- Fenitoina, fosfenitoina: rischio di esacerbazione di convulsioni risultante dalla diminuzione dell'assorbimento digestivo della fenitoina a causa del principio attivo citotossico o rischio di aumento della tossicità o perdita dell'efficacia del principio attivo citotossico dovuta all'aumento del metabolismo epatico da parte della fenitoina.
- La somministrazione insieme a farmaci nefrotossici od ototossici, come aminoglicosidi, vancomicina, capreomicina e ai diuretici non è raccomandata poiché la co-somministrazione

potrebbe aumentare o potenziare la tossicità a causa dei cambiamenti, indotti dal carboplatino, nella clearance renale di questi agenti, soprattutto in pazienti con insufficienza renale.

Uso concomitante da tenere in considerazione

- Ciclosporina (e, per estrapolazione, tacrolimus e sirolimus): eccessiva immunosoppressione con rischio di linfoproliferazione.
- Diuretici dell'ansa: l'uso concomitante di carboplatino e diuretici dell'ansa deve essere tenuto in considerazione per via della nefrotossicità e ototossicità cumulative.
- Deve essere evitata la somministrazione concomitante di carboplatino e agenti chelanti poiché, teoricamente, l'effetto antineoplastico del carboplatino può essere diminuito. Tuttavia, negli esperimenti sugli animali e nell'uso clinico, l'effetto antineoplastico del carboplatino non è stato influenzato dal dietilditiocarbammato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il carboplatino può causare danni al feto se somministrato durante la gravidanza. Il carboplatino si è dimostrato embriotossico e teratogeno in ratti che hanno ricevuto il medicinale durante l'organogenesi. Non sono stati effettuati studi controllati in donne in gravidanza. Se questo medicinale è usato durante la gravidanza o se inizia una gravidanza durante l'assunzione di questo medicinale, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace durante e per almeno 6 mesi dopo il trattamento.

Allattamento

Non è del tutto chiaro se il carboplatino o i suoi metaboliti contenenti platino siano escreti nel latte materno. Tuttavia, a causa della possibilità di gravi reazioni avverse nei neonati in caso di trasferimento nel latte materno, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con carboplatino (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Nei pazienti in terapia antineoplastica può verificarsi soppressione gonadica, con conseguente amenorrea o azoospermia. Questi effetti sembrano correlati alla dose e alla durata della terapia e possono essere irreversibili. La possibilità di prevedere il grado di compromissione della funzionalità testicolare od ovarica è complicata dall'uso comune di associazioni di diversi antineoplastici, che rende difficile valutare gli effetti dei singoli agenti.

Il carboplatino è genotossico. Agli uomini sessualmente maturi trattati con carboplatino deve essere raccomandato di non procreare durante e per almeno 3 mesi dopo il trattamento e di chiedere consiglio sulla conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta al trattamento con carboplatino.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, il carboplatino può causare nausea, vomito, anomalie della vista e ototossicità; pertanto, i pazienti devono essere avvertiti del potenziale effetto di questi eventi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse riportate è basata su un database cumulativo di 1 893 pazienti trattati con carboplatino come agente singolo e sull'esperienza post-marketing.

Tabella delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e riportati durante il trattamento con carboplatino con le seguenti frequenze:

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 ($< 1/10\ 000$);

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine MedDRA
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni*
	Non nota	Infezione polmonare
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	Molto raro	Leucemia promielocitica acuta
	Non nota	Tumore maligno secondario correlato al trattamento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Comune	Emorragia*
	Raro	Neutropenia febbrile, sepsi/shock settico
	Non nota	Anemia emolitica (anche con esito fatale), insufficienza midollare, sindrome emolitico-uremica
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità (per es. eruzione cutanea, orticaria, eritema, febbre senza causa apparente o prurito), reazione di tipo anafilattoide (angioedema, edema facciale, dispnea, tachicardia, pressione arteriosa bassa, orticaria, shock anafilattico, broncospasmo)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Disidratazione, anoressia, iponatriemia, sindrome da lisi tumorale
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia periferica, parestesia, diminuzione dei riflessi osteotendinei, disturbo sensoriale, disgeusia
	Non comune	Sintomi nervosi centrali (spesso associati agli antiemetici)
	Non nota	Accidente cerebrovascolare*, sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS), encefalopatia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine MedDRA
Patologie dell'occhio	Comune	Disturbo visivo
	Raro	Perdita della visione
	Non nota	Neurite ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Ototossicità
Patologie cardiache	Comune	Disturbo cardiovascolare*
	Non nota	Insufficienza cardiaca*, coronaropatia ischemica (per es. infarto miocardico, arresto cardiaco, angina pectoris, ischemia miocardica), sindrome di Kounis
Patologie vascolari	Non nota	Embolia*, ipertensione, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Patologia respiratoria, malattia polmonare interstiziale, broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, nausea, dolore addominale
	Comune	Diarrea, stipsi, patologia della tonaca mucosa
	Non nota	Stomatite, pancreatite
Patologie epatobiliari	Non nota	Grave disfunzione epatica (inclusa necrosi epatica acuta)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Alopecia, malattia della pelle
	Raro	Dermatite esfoliativa
	Non nota	Orticaria, eruzione cutanea, eritema, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Patologia muscoloscheletrica
	Non comune	Mialgia, artralgia
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Compromissione renale
	Comune	Patologia urogenitale, iperuricemia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia
	Non comune	Febbre e brividi senza evidenza di infezione
	Non nota	Necrosi in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, stravasamento in sede di iniezione, eritema in sede di iniezione, malessere
Esami diagnostici	Molto comune	Clearance renale della creatinina ridotta, urea ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, prova di funzionalità epatica anormale, sodio ematico diminuito, potassio ematico diminuito, calcio ematico diminuito, magnesio ematico diminuito
	Comune	Bilirubina ematica aumentata,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Termine MedDRA
		creatinina ematica aumentata, acido urico ematico aumentato

*Fatale in < 1%, eventi cardiovascolari fatali in < 1% inclusi insufficienza cardiaca, embolia e accidente cerebrovascolare combinati.

Patologie del sistema emolinfopoietico

La mielosoppressione rappresenta l'effetto tossico dose-limitante del carboplatino. In pazienti con valori normali al basale, nel 25% dei pazienti si manifesta trombocitopenia con conte piastriniche inferiori a 50 000/mm³, nel 18% dei pazienti neutropenia con conta dei granulociti inferiori a 1 000/mm³ e nel 14% dei pazienti leucopenia con conta WBC inferiore a 2 000/mm³. Il nadir si verifica generalmente il giorno 21. La mielosoppressione può essere peggiorata dall'associazione del carboplatino con altri composti o altre forme di trattamento mielosoppressive.

La mielotossicità è più grave in pazienti precedentemente trattati, in particolare in pazienti precedentemente trattati con cisplatino e in pazienti con funzionalità renale compromessa. I pazienti con basso stato di validità hanno anche manifestato un aumento della leucopenia e della trombocitopenia. Questi effetti, sebbene generalmente reversibili, hanno condotto a infezioni e complicazioni emorragiche rispettivamente nel 4% e nel 5% dei pazienti trattati con carboplatino. Queste complicazioni hanno portato alla morte in meno dell'1% dei pazienti.

È stata osservata anemia con valori di emoglobina inferiori a 8 g/dL nel 15% dei pazienti con valori normali al basale. L'incidenza dell'anemia è aumentata con l'aumentare dell'esposizione al carboplatino.

La mielosoppressione può essere più grave e prolungata in pazienti con funzionalità renale compromessa, precedente trattamento estensivo, stato di validità fisica basso ed età superiore a 65 anni.

Ai dosaggi massimi tollerati di carboplatino somministrato come agente singolo, la trombocitopenia, con conte piastriniche al nadir inferiori a 50 x10⁹/L, si verifica circa in un terzo dei pazienti. Il nadir si osserva generalmente tra i giorni 14 e 21, con recupero entro 35 giorni dall'inizio della terapia. Anche la leucopenia si verifica circa nel 20% dei pazienti, ma il suo recupero dal giorno del nadir (giorno 14-28) può essere più lento e avviene generalmente entro 42 giorni dall'inizio della terapia. La neutropenia con conte dei granulociti inferiori a 1 x10⁹/L si verifica circa in un quinto dei pazienti. Valori di emoglobina inferiori a 9,5 mg/100 ml sono stati osservati nel 48% dei pazienti con valori normali al basale.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: fibrosi polmonare che si manifesta con costrizione toracica e dispnea. Deve essere presa in considerazione se è stato escluso uno stato di ipersensibilità polmonare.

Patologie gastrointestinali

Il vomito si manifesta nel 65% dei pazienti, in un terzo di questi in forma grave. La nausea si verifica in un'ulteriore 15%. I pazienti precedentemente trattati (in particolare quelli precedentemente trattati con cisplatino) sembrano essere più predisposti al vomito. Questi effetti di solito scompaiono nelle 24 ore successive al trattamento e generalmente rispondono, o si possono prevenire, con medicinali antiemetici. Il vomito è più probabile quando il carboplatino è somministrato in associazione con altri composti emetogeni.

Gli altri disturbi gastrointestinali sono stati dolore nell'8% dei pazienti e diarrea e stipsi nel 6% dei pazienti.

Patologie del sistema nervoso

Nel 4% dei pazienti cui era stato somministrato carboplatino si è verificata neuropatia periferica (principalmente parestesia e diminuzione dei riflessi osteotendinei). I pazienti di età superiore a 65 anni e i pazienti precedentemente trattati con cisplatino, così come quelli sottoposti a trattamento prolungato con carboplatino, sembrano essere a maggior rischio. Una parestesia presente prima dell'avvio della terapia con carboplatino, soprattutto se correlata a un precedente trattamento con cisplatino, può persistere o peggiorare durante il trattamento con carboplatino.

Disturbi sensoriali clinicamente significativi (ossia disturbi visivi e alterazioni del gusto) si sono verificati nell'1% dei pazienti.

Sintomi nervosi centrali sono stati riportati non comunemente; tuttavia, tali sintomi sembrano essere frequentemente attribuibili alla terapia antiemetica concomitante.

La frequenza complessiva degli effetti indesiderati neurologici sembra essere aumentata in pazienti trattati con carboplatino in associazione. Ciò può anche essere correlato a una più lunga esposizione cumulativa.

Patologie dell'occhio

Con la terapia a base di platino sono stati riportati disturbi visivi transitori, inclusi casi di perdita transitoria della vista. Ciò generalmente è associato alla terapia ad alte dosi in pazienti con compromissione renale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

In esami audiometrici seriali sono stati riscontrati difetti uditivi al di fuori dell'intervallo di frequenze del parlato con danni nell'intervallo delle alte frequenze (4 000-8 000 Hz) con una frequenza del 15%. Sono stati riportati casi molto rari di ipoacusia. Solo l'1% dei pazienti presenta sintomi clinici, che nella maggior parte dei casi si manifestano sotto forma di tinnito.

In pazienti con precedente danno dell'apparato uditivo dovuto al cisplatino, a volte può verificarsi un'ulteriore esacerbazione a carico della funzionalità uditiva durante il trattamento con carboplatino.

Una perdita significativa dell'udito è stata riportata in pazienti pediatrici trattati con carboplatino a dosi più alte di quelle raccomandate in associazione con altri agenti ototossici.

Patologie renali e urinarie

La tossicità renale in genere non è dose-limitante nei pazienti trattati con carboplatino e non richiede l'adozione di misure preventive come l'idratazione con alti volumi di fluidi o la diuresi forzata. Ciò nonostante, può verificarsi un aumento dei livelli di urea nel sangue o di creatinina nel siero. Si può anche osservare una compromissione della funzionalità renale, definita da una riduzione della clearance della creatinina al di sotto di 60 ml/min. L'incidenza e la gravità della nefrotossicità possono aumentare in pazienti con funzionalità renale già compromessa prima del trattamento con carboplatino. Non è chiaro se un adeguato programma di idratazione possa aggirare questo effetto, ma la riduzione della dose o l'interruzione della terapia sono necessarie in presenza di una moderata alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina 30-59 ml/min). Il carboplatino è controindicato in pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Alle dosi abituali, lo sviluppo di funzionalità renale anormale è stato non comune, nonostante il carboplatino sia stato somministrato senza idratazione con alti volumi di fluidi e/o diuresi forzata. L'aumento della creatinina sierica si verifica nel 6% dei pazienti, l'aumento dell'azoto ureico ematico nel 14% e dell'acido urico nel 5% dei pazienti. Questi aumenti sono generalmente lievi e reversibili in circa la metà dei pazienti. La clearance della creatinina ha dimostrato di essere la misura della funzionalità renale più sensibile in pazienti trattati con carboplatino. Il ventisette percento (27%) dei

pazienti con valori basali di 60 ml/min o superiori manifesta una riduzione della clearance della creatinina durante la terapia con carboplatino.

Esami diagnostici

Diminuzioni di sodio, potassio, calcio e magnesio sierici si sono verificate rispettivamente nel 29%, 20%, 22% e 29% dei pazienti. In particolare, sono stati riportati casi di iponatriemia precoce. Le perdite di elettroliti sono minori e il loro decorso è prevalentemente privo di sintomi clinici.

Patologie epatobiliari

Sono state osservate modificazioni della funzionalità epatica in pazienti con valori normali al basale, inclusi aumento di bilirubina totale, SGOT e fosfatasi alcalina rispettivamente nel 5%, 15% e 24% dei pazienti. Queste modificazioni sono state generalmente lievi e reversibili in circa metà dei pazienti. In un gruppo limitato di pazienti che hanno ricevuto dosi molto alte di carboplatino e trapianto autologo di midollo osseo si è verificato un grave aumento dei parametri della funzionalità epatica.

Si sono verificati casi di necrosi acuta e fulminante delle cellule epatiche dopo la somministrazione di carboplatino ad alte dosi.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni allergiche al carboplatino, per es. eruzione cutanea, orticaria, eritema, febbre senza causa apparente o prurito, sono state riportate in meno del 2% dei pazienti. Reazioni di tipo anafilattico, a volte fatali, possono verificarsi nei minuti successivi all'iniezione del prodotto: angioedema, edema facciale, dispnea, tachicardia, pressione arteriosa bassa, orticaria, shock anafilattico, broncospasmo.

Altri effetti indesiderati

Sono stati riportati tumori maligni secondari dopo terapie citostatiche di associazione contenenti carboplatino.

È stata segnalata leucemia promielocitica acuta 6 anni dopo la monoterapia con carboplatino e precedente radioterapia.

Occasionalmente sono stati osservati alopecia, febbre e brividi, mucosite, astenia, malessere e disgeusia.

In casi isolati, si è verificata sindrome emolitico-uremica.

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

Sono stati riportati casi di ipertensione.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Sono state riportate reazioni in sede di iniezione (bruciore, dolore, rossore, tumefazione, orticaria, necrosi associata a 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio

In studi di fase I, il carboplatino è stato somministrato per via endovenosa a dosi fino a 1 600 mg/m² per ciclo. A questa dose, sono stati osservati effetti indesiderati ematologici pericolosi per la vita con granulocitopenia, trombocitopenia e anemia. Il nadir dei granulociti, delle piastrine e dell'emoglobina è stato osservato 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 le piastrine $\geq 25\ 000/\mu\text{L}$ dopo 3-8 giorni (mediana: 7). Si sono verificati anche i seguenti effetti indesiderati non ematologici: disturbi della funzionalità renale, con una riduzione del 50% della velocità di filtrazione glomerulare, neuropatia, ototossicità, perdita della vista, iperbilirubinemia, mucosite, diarrea, nausea e vomito con cefalea, eritema e gravi infezioni. Nella maggior parte dei casi, i disturbi dell'udito sono stati transitori e reversibili. L'uso di dosi di carboplatino superiori a quelle raccomandate è stato associato a perdita della vista (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento del sovradosaggio

Non sono noti antidoti per il sovradosaggio da carboplatino. Le eventuali complicazioni dovute al sovradosaggio potrebbero essere correlate a mielosoppressione, così come a compromissione della funzionalità epatica, renale e uditiva. Il trapianto di midollo osseo e le trasfusioni (piastrine, sangue) possono essere misure efficaci per la gestione degli effetti indesiderati ematologici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: composti del platino, codice ATC: L01X A02.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Il carboplatino ha proprietà biochimiche simili a quelle del cisplatino, per cui determina prevalentemente legami crociati interfilamento e intrafilamento del DNA. Il carboplatino ha evidenziato un'attività simile al cisplatino nei confronti di un'ampia gamma di tumori, indipendentemente dalla sede. Tecniche di eluizione alcalina e studi di legame del DNA hanno dimostrato le analogie qualitative dei meccanismi d'azione del carboplatino e del cisplatino. Il carboplatino, come il cisplatino, induce cambiamenti nella conformazione a superelica del DNA coerenti con un "effetto di accorciamento del DNA".

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La somministrazione ripetuta per quattro giorni consecutivi non ha determinato un accumulo di platino nel plasma.

Dopo un'infusione di 1 ora (20-520 mg/m²), i livelli plasmatici di platino totale e platino libero (ultrafiltrabile) decadono in modo bifasico seguendo una cinetica di primo ordine. Per il platino libero, l'emivita è di circa 90 minuti nella fase iniziale (t alfa) e di circa 6 ore nella fase successiva (t beta). Nelle prime 4 ore dopo la somministrazione, tutto il platino libero si presenta sotto forma di carboplatino.

Il legame del carboplatino alle proteine raggiunge circa l'87% entro 24 ore dalla somministrazione, sebbene nelle prime 4 ore solo il 29% della dose sia legato alle proteine.

Eliminazione

Il carboplatino è escreto principalmente nelle urine, con un recupero di circa il 70% del platino somministrato entro le 24 ore. La maggior parte della sostanza è escreta nelle prime 6 ore. Circa il 32% di una dose somministrata di carboplatino è escreto in forma immodificata.

La clearance corporea totale e la clearance renale del platino libero ultrafiltrabile sono in rapporto con la filtrazione glomerulare, ma non con la secrezione tubulare.

Compromissione renale

I pazienti con funzionalità renale scarsa possono richiedere aggiustamenti della dose a causa dell'alterata farmacocinetica del carboplatino.

Linearità/Non linearità

Dopo la somministrazione di carboplatino nell'uomo, esistono relazioni lineari tra dose e concentrazioni plasmatiche di platino totale e platino libero ultrafiltrabile.

Anche l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo del platino totale mostra una relazione lineare con la dose quando la clearance della creatinina è ≥ 60 ml/min.

Popolazione pediatrica

È stata riportata una variazione di 3-4 volte della clearance del carboplatino nei pazienti pediatrici. Come per i pazienti adulti, i dati della letteratura suggeriscono che la funzionalità renale può contribuire alla variazione nella clearance della creatinina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il carboplatino si è dimostrato embriotossico e teratogeno nei ratti (vedere paragrafo 4.6). È mutageno *in vivo* e *in vitro* e, sebbene il potenziale cancerogeno del carboplatino non sia stato esaminato, è stato riportato che composti con meccanismi d'azione e mutagenicità simili sono cancerogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Il carboplatino non deve essere somministrato con set per infusione, siringhe e aghi contenenti alluminio. Il carboplatino reagisce con l'alluminio, il che può causare la formazione di precipitati e ridurre così l'attività antineoplastica.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 4.2.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore e la preparazione della soluzione per infusione pronta all'uso

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 72 ore a temperatura ambiente in soluzione per infusione di glucosio da 50 mg/ml (5%) e per 24 ore a 2 °C-8 °C in soluzione per infusione di sodio cloruro da 9 mg/ml (0,9%), se protetta dalla luce. Tuttavia, si raccomanda di usare la soluzione per infusione ricostituita con soluzione di sodio cloruro da 9 mg/ml (0,9%) immediatamente dopo la ricostituzione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Non 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

Scatola di cartone contenente un flaconcino in vetro ambrato con tappo in gomma bromobutilica con rivestimento in fluoropolimero e ghiera in alluminio con coperchio di plastica.

Confezioni:

Confezioni da 1 flaconcino da 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml e 100 ml di concentrato per soluzione per infusione.

Confezioni da 10 flaconcini da 5 ml, 15 ml, 45 ml, 60 ml e 100 ml di concentrato per soluzione per infusione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il carboplatino è una sostanza mutagena e potenzialmente cancerogena. La preparazione e l'applicazione richiedono l'adozione di precauzioni per la manipolazione sicura delle sostanze pericolose. La preparazione deve essere effettuata da personale addestrato e munito di adeguati guanti protettivi, camici e maschere monouso.

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

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania
Tel.: + 49-4103 8006-0
Fax: + 49-4103 8006-100

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

050385018 - "10 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 5 MI
050385020 - "10 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 15 MI
050385032 - "10 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 45 MI
050385044 - "10 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 60 MI
050385057 - "10 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 100 MI
050385069 - "10 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 10 Flaconcini In Vetro Da 5 MI
050385071 - "10 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 10 Flaconcini In Vetro Da 15 MI
050385083 - "10 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 10 Flaconcini In Vetro Da 45 MI
050385095 - "10 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 10 Flaconcini In Vetro Da 60 MI
050385107 - "10 Mg/MI Concentrato Per Soluzione Per Infusione" 10 Flaconcini In Vetro Da 100 MI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16.12.2022
Data del rinnovo più recente: 18.10.2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2023