

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carboplatino Pharmacia 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de carboplatino.

Cada vial de 15 ml contiene 150 mg de carboplatino.

Cada vial de 45 ml contiene 450 mg de carboplatino

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión en vial.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carboplatino está indicado para el tratamiento de:

- Carcinoma ovárico avanzado de origen epitelial como:

(a) tratamiento de primera línea

(b) tratamiento de segunda línea, después del fracaso de otros tratamientos.

- Carcinoma de células pequeñas de pulmón asociado a otros antineoplásicos.

- Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado en régimen de poli quimioterapia.

- Tratamiento neoadyuvante del carcinoma de vejiga invasivo (estadios B y C de Jewett) y de la enfermedad avanzada, formando parte de regímenes de poli quimioterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Carboplatino debe ser administrado exclusivamente por vía intravenosa.

La dosis inicial recomendada de carboplatino como agente único en pacientes no tratados previamente con función renal normal, es 360-400 mg/m² administrados como una dosis única intravenosa en perfusión, de 15 a 60 minutos. No se debe de repetir el tratamiento hasta pasadas 4 semanas de la anterior administración de carboplatino, y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 2.000 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea de al menos 100.000 células/mm³.

Para los pacientes que no experimentan toxicidad hematológica (es decir, los recuentos de plaquetas y neutrófilos permanecen por encima de 100.000 y 2.000/mm³, respectivamente) con la dosis anterior, puede incrementarse la dosis de carboplatino en un 25% en tratamiento único o en combinación (por ejemplo, ciclofosfamida).

Se recomienda una reducción de 20 - 25% de la dosis inicial para aquellos pacientes con factores de riesgo como tratamiento mielosupresor previo y estado general bajo (ECOG-Zubrod 2 - 4 o Karnofsky inferior a 80).

Se recomienda la determinación del nadir hematológico mediante recuento sanguíneo semanal durante los ciclos iniciales del tratamiento con carboplatino para un ajuste de dosis en los siguientes ciclos de tratamiento.

Alternativamente, se puede calcular la dosis inicial mediante la fórmula de Calvert. Esta se basa en la función renal (velocidad de filtración glomerular). Reduciendo, por tanto, el riesgo de administrar una dosis insuficiente o una sobredosis dadas las diferencias individuales en cuanto a la función renal.

Fórmula de Calvert: dosis total (mg) = (AUC* diana) × (velocidad de filtración glomerular + 25)

Nota: Con la fórmula de Calvert, la dosis total de carboplatino se calcula en mg, no en mg/m².

* AUC diana	Quimioterapia prevista	Tratamientos anteriores
5-7 mg/ml min	Carboplatino únicamente	Ningún tratamiento previo
4-6 mg/ml min	Carboplatino únicamente	Tratamiento previo
4-6 mg/ml min	Carboplatino más ciclofosfamida	Ningún tratamiento previo

La fórmula de Calvert no debería emplearse en pacientes tratados previamente de forma intensiva, a quienes se les haya administrado uno de los tratamientos siguientes:

- mitomicina C
- nitrosourea
- quimioterapia combinada doxorubicina/ciclofosfamida/cisplatino
- terapia combinada incluyendo 5 o más citostáticos
- terapia radiada ≥ 4.500 rad en una zona de 20 × 20 cm o en varias zonas.

Tratamiento en combinación con otros agentes quimioterápicos

En combinación con otros agentes quimioterápicos mielosupresores, se requiere un ajuste de dosis de acuerdo al régimen y el esquema de tratamiento que se vaya a seguir.

Insuficiencia renal

Los pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min, tienen un riesgo elevado de padecer mielosupresión grave. La frecuencia de leucopenia, neutropenia, o trombocitopenia grave se ha mantenido en un 25%, con las siguientes recomendaciones de dosis:

<u>Aclaramiento de creatinina</u>	<u>Dosis inicial (Día 1)</u>
41-59 ml/min	250 mg/m ² por vía intravenosa
16-40 ml/min	200 mg/m ² por vía intravenosa

En pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o inferiores, no existen datos suficientes para recomendar el tratamiento con carboplatino.

Las dosis recomendadas arriba incluidas, están indicadas en los ciclos iniciales de tratamiento. Las dosis siguientes se habrán de ajustar de acuerdo a la tolerancia del paciente y a los niveles aceptables de mielosupresión.

El empleo óptimo de carboplatino en pacientes con deterioro renal requiere un control frecuente de los nadires hematológicos, electrolitos y función renal.

Población pediátrica

No se dispone de suficiente información para recomendar una dosis en la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes ≥65 años se requiere un ajuste de dosis de carboplatino durante el primer ciclo y los siguientes ciclos de tratamiento.

Forma de administración

Carboplatino debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa

No deben utilizarse ni para la preparación o administración, agujas o dispositivos de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino.

Carboplatino interacciona con el aluminio produciendo la formación de un precipitado y/o una pérdida de potencia.

Durante la preparación y la administración de carboplatino, deben tomarse las medidas de seguridad adecuadas para fármacos citotóxicos. La preparación debe ser realizada por personal entrenado y deberán llevar guantes protectores, mascarillas y ropa de protección (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a otros compuestos que contengan platino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con insuficiencia renal grave preexistente (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) a no ser que a juicio del médico los potenciales beneficios del tratamiento superen los riesgos.
- Pacientes con mielosupresión grave.
- Pacientes con tumores con sangrado significativo.
- Tratamiento concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carboplatino debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la terapia con citotóxicos y sólo cuando el beneficio potencial del tratamiento con carboplatino supere los posibles riesgos. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones.

Debe realizarse una estrecha monitorización de la toxicidad, especialmente en los casos en los que se administren altas dosis del fármaco. Carboplatino es un fármaco altamente tóxico con un margen terapéutico estrecho y su efecto terapéutico generalmente estará asociado a alguna evidencia de toxicidad. Se han de realizar regularmente, recuentos hematológicos y análisis de la función hepática y renal. Se ha de discontinuar el tratamiento si se observa mielosupresión anormal o función renal o hepática anormal.

Toxicidad hematológica

La mielosupresión (leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) es dosis-dependiente y es el efecto tóxico limitante de la dosis de carboplatino (ver sección 4.2).

Se realizarán recuentos periódicos (habitualmente semanales) de sangre periférica en pacientes en tratamiento con carboplatino y en caso de toxicidad se realizarán estos recuentos hasta la recuperación de los valores normales.

Los valores más bajos (nadir) se alcanzan el día 21 (como mediana) en pacientes que reciben carboplatino como agente único y el día 15 (como mediana) en pacientes que reciben carboplatino en combinación con otros agentes quimioterápicos. En general, no se deben repetir los ciclos de carboplatino como agente único, hasta que los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas hayan recuperado niveles normales. No se debe repetir el tratamiento hasta pasadas 4 semanas de la administración de un ciclo con carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 2.000 células/mm³ y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³.

La anemia aunque frecuente y acumulativa, raramente requiere transfusión.

En pacientes que han recibido tratamiento previo (en particular con cisplatino) o radiación, la gravedad de la mielosupresión y/o la gravedad de la alteración de la función renal están incrementadas. La dosis inicial de carboplatino en estos pacientes debe reducirse de forma adecuada (ver sección 4.2) y se han de monitorizar los efectos adversos mediante recuentos hematológicos entre ciclos. Se deben planificar cuidadosamente las

dosis y los tiempos de administración de carboplatino en combinación con otros fármacos mielosupresores, con el fin de minimizar los efectos adversos.

En caso de toxicidad hematológica grave, pueden ser necesarias medidas de soporte, la administración de antibióticos en infecciones complicadas, transfusiones de sangre, rescate con trasplante autólogo de médula ósea, trasplante de células madre de sangre periférica y agentes hematopoyéticos (factores estimulantes de colonias).

Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los de quimioterapia concomitante. Los pacientes con una mielosupresión grave y persistente tienen un alto riesgo de complicaciones infecciosas que incluye casos mortales (ver sección 4.8). Se debe interrumpir el tratamiento con carboplatino si aparece cualquiera de estas reacciones adversas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de anemia hemolítica con presencia de anticuerpos séricos inducidos por medicamentos en pacientes tratados con carboplatino. Este acontecimiento puede ser mortal.

Síndrome hemolítico urémico (SHU)

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es un efecto secundario amenazante para la vida. Carboplatino debe interrumpirse en cuanto aparezca el primer signo de anemia hemolítica microangiopática, como la disminución rápida de la hemoglobina conjuntamente con trombocitopenia, elevación de bilirrubina sérica, de la creatinina sérica, del nitrógeno ureico en sangre, o de la lactato deshidrogenasa (LDH). La insuficiencia renal puede no ser reversible con la suspensión del tratamiento y es posible que se requiera diálisis.

Leucemia secundaria

Se han notificado leucemia promielocítica aguda y síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mielógena aguda (LMA) años después de la terapia con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.

Enfermedad veno-oclusiva hepática

Se han notificado casos de enfermedad veno-oclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de ellos mortales. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de un funcionamiento hepático anormal o de hipertensión portal que no sean consecuencia obvia de metástasis hepáticas.

Función hepática

No se dispone de suficiente información para recomendar una posología en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se interrumpirá el tratamiento en caso de observarse insuficiencia hepática.

Función renal

Carboplatino se excreta principalmente por orina. Por ello, se habrá de monitorizar la función renal de los pacientes en tratamiento con carboplatino. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser el parámetro más sensible de medida de la función renal en los pacientes que reciben carboplatino. En pacientes con insuficiencia renal, el efecto de carboplatino en el sistema hematopoyético es más pronunciado y de más larga duración que en pacientes con función renal normal. Las recomendaciones para el ajuste de dosis en estos pacientes se encuentran en la sección 4.2.

A diferencia de cisplatino, carboplatino tiene un bajo potencial nefrotóxico por lo que no es necesaria la hidratación antes y después del tratamiento. A pesar de ello, el tratamiento previo con cisplatino o la administración concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos) puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad (ver sección 4.5).

Sistema nervioso central/ función auditiva

Durante el tratamiento con carboplatino se aconseja realizar una evaluación neurológica especialmente en pacientes que han recibido tratamiento previo con cisplatino y en pacientes mayores de 65 años.

Carboplatino puede producir ototoxicidad acumulativa. Se deberán realizar audiogramas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo o cuando aparezcan síntomas auditivos. El deterioro clínicamente significativo de la función auditiva puede requerir una modificación de la dosis o la interrupción del

tratamiento. El riesgo de ototoxicidad puede aumentar con la administración concomitante de otros medicamentos ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos) (ver sección 4.5).

La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños. Se han notificado casos de pérdida de audición de aparición tardía en pacientes pediátricos. En esta población se recomienda un seguimiento audiométrico a largo plazo.

Aunque la toxicidad neurológica es generalmente común, moderada y se limita a parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes tratados previamente con cisplatino. Se ha de monitorizar a los pacientes y se han de realizar exámenes neurológicos regularmente.

Se han notificado casos de alteraciones visuales en pacientes con insuficiencia renal incluyendo pérdida de visión, tras la administración de carboplatino a dosis mayores a las recomendadas. La visión se recupera totalmente o en elevada proporción, semanas después de la finalización del tratamiento con dosis altas.

Efectos gastrointestinales

Carboplatino puede provocar vómitos. La incidencia y gravedad de los vómitos puede reducirse con la administración de antieméticos antes del tratamiento o mediante la administración del tratamiento con carboplatino en perfusión intravenosa continua durante 24 horas, o mediante la administración fraccionada de la dosis por vía intravenosa repartida en 5 días consecutivos, en lugar de una dosis única. Los inhibidores selectivos de los receptores de la serotonina tipo 3 (por ejemplo, ondansetrón) o las benzamidas sustituidas (por ejemplo, metoclopramida), pueden ser antieméticos efectivos y se puede considerar una terapia combinada en pacientes que experimenten vómitos graves o en pacientes que no respondan al tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con otros compuestos que contienen platino, se han notificado casos de reacciones alérgicas a carboplatino. Por ello, se debe monitorizar al paciente para detectar posibles reacciones anafilactoides y se debe tener disponible el equipo apropiado y la medicación adecuada (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, oxígeno) para el tratamiento de dichas reacciones.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que evolucionaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede causar un infarto de miocardio, ver sección 4.8). El síndrome de Kounis puede desarrollarse en pacientes con y sin factores de riesgo cardíaco, y puede presentarse con una combinación de síntomas cardíacos y alérgicos, o de forma independiente. El vasoespasmo coronario se puede tratar con esteroides y antihistamínicos además del tratamiento con espasmolíticos.

Efecto inmunosupresor/aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo carboplatino, puede provocar infecciones graves o mortales.

En pacientes en tratamiento con carboplatino, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta puede verse disminuida (ver sección 4.5).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en pacientes tratados con carboplatino en combinación con quimioterapia. El SLPR es una afección neurológica rara, reversible tras la interrupción del tratamiento, que evoluciona rápidamente, pudiendo incluir convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas (ver sección 4.8). El diagnóstico de la SLPR se basa en la confirmación por pruebas de imagen cerebral, preferentemente Resonancia Magnética.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En la experiencia posterior a la comercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes luego del uso de carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Se debe controlar atentamente a los pacientes con alto riesgo de desarrollar SLT, como los pacientes con un alto índice de proliferación, una elevada carga tumoral y alta sensibilidad a los citotóxicos, y tomar las precauciones necesarias.

Uso en pacientes de edad avanzada

Estudios que incluían el tratamiento combinado con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes ancianos tratados con carboplatino, desarrollaron trombocitopenia grave más frecuentemente que pacientes jóvenes. Debido a que la función renal está disminuida frecuentemente en pacientes ancianos, se ha de considerar la función renal cuando se determine la dosis (ver sección 4.2).

Otros

Tanto los pacientes varones como mujeres deben usar métodos anticonceptivos para prevenir la concepción y/o reproducción durante y después del tratamiento con carboplatino. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento (ver sección 4.6).

No se deben utilizar equipos que contengan aluminio durante la preparación y administración (ver sección 6.2).

Carboplatino Pharmacia contiene látex

El envase de este medicamento contiene goma de látex. Puede provocar reacciones alérgicas graves (ver sección 6.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Carboplatino se usa generalmente en combinación con otros fármacos antineoplásicos con efectos citotóxicos similares. En estos casos, es probable que se produzca una toxicidad aditiva.

La administración concomitante de carboplatino con fármacos mielosupresores o radioterapia, puede potenciar la toxicidad hematológica.

Se ha notificado un aumento de la incidencia de vómitos tras la administración concomitante de carboplatino con otros fármacos eméticos o tras la administración de carboplatino en pacientes que habían recibido previamente tratamiento con fármacos eméticos.

Teniendo en cuenta el aumento del riesgo trombotico en las enfermedades tumorales, el uso de anticoagulantes orales es frecuente. En el caso que se decida tratar al paciente con anticoagulantes orales, debido a la elevada variabilidad intra-individual de la coagulación en estas enfermedades y la eventual interacción entre los anticoagulantes orales y los tratamientos quimioterápicos, se requiere un incremento de la frecuencia de control del INR.

Uso concomitante contraindicado:

- Vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad vacunal generalizada mortal (ver sección 6.3).

Uso concomitante no recomendado:

- Vacunas vivas atenuadas (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica que puede ser mortal. Este riesgo está aumentado en individuos que están inmunosuprimidos debido a una enfermedad subyacente. Se ha de administrar una vacuna inactivada cuando ésta se encuentre disponible (poliomielitis).

- Fenitoína, fosfenitoína: Se ha observado una disminución en los niveles séricos de fenitoína con la administración concomitante de carboplatino y fenitoína / fosfenitoína. Riesgo de exacerbación de las convulsiones debido a una disminución en la absorción digestiva de la fenitoína debido al medicamento citotóxico o riesgo de toxicidad exacerbada o pérdida de eficacia del medicamento citotóxico, debido al metabolismo hepático debido a la fenitoína.

Uso concomitante que habrá de valorarse:

- Ciclosporina (y por extrapolación tacrolimus y sirolimus): elevada inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación.

- Aminoglucósidos: se ha de tener en cuenta la administración concomitante de carboplatino con antibióticos aminoglucósidos especialmente en pacientes con fallo renal, debido al riesgo de nefrotoxicidad acumulativa y ototoxicidad.

- Diuréticos del asa: se ha de tener en cuenta la administración concomitante de carboplatino con diuréticos del asa debido a la nefrotoxicidad acumulativa y ototoxicidad.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben carboplatino y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con carboplatino y durante al menos 7 meses después de la última dosis. Se debe recomendar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con carboplatino y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

Carboplatino puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. En ratas, la administración de carboplatino intravenoso durante la organogénesis ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico. No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas.

Si se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe ser informada del peligro potencial para el feto. Se advertirá a las mujeres en edad de concebir que adopten medidas para prevenir la concepción durante y después del tratamiento con carboplatino.

Sólo se administrará carboplatino durante el embarazo, en situaciones amenazantes para la vida de la madre o en enfermedades en las cuales no se puedan utilizar medicamentos más seguros o éstos hayan sido ineficaces.

Lactancia

Carboplatino y sus metabolitos activos se han identificado en la leche materna de madres tratadas. Debido al riesgo de efectos adversos graves de carboplatino, se debe discontinuar la lactancia durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis o discontinuar el tratamiento con Carboplatino Pharmacia 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

La fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con carboplatino (ver sección 5.3). Tanto hombres como mujeres deben buscar asesoramiento para preservar la fertilidad antes del tratamiento con carboplatino.

En pacientes que reciben tratamientos quimioterápicos, puede aparecer supresión gonadal que resulta en amenorrea y azoospermia. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración del tratamiento y pueden ser irreversibles. Es complicado predecir el grado de alteración de la función ovárica o testicular, ya que es común utilizar combinaciones de múltiples antineoplásicos lo que hace difícil evaluar los efectos de estos medicamentos por separado.

Se recomienda a los pacientes varones en tratamiento con carboplatino que utilicen medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la finalización del mismo, así como asesoramiento previo al inicio del tratamiento acerca de la conservación del esperma, debido a la posibilidad de padecer infertilidad irreversible debido al tratamiento con carboplatino.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de la influencia de carboplatino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, debido a que carboplatino puede causar náuseas, vómitos, alteraciones visuales y

ototoxicidad, no se recomienda conducir vehículos o utilizar maquinaria después de la administración del medicamento.

4.8 Reacciones adversas

Muchas de las reacciones adversas de carboplatino están relacionadas con la acción farmacológica del medicamento. En general, estas reacciones adversas si se detectan pronto, son reversibles. Las reacciones adversas notificadas están basadas en datos acumulados de 1.893 pacientes a los que se les administró una inyección de carboplatino como agente único y de la experiencia post-comercialización.

Las reacciones adversas se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, término MedDRA preferente y frecuencia, utilizando los siguientes intervalos de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Término MeDRA
Neoplasias, benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)	No conocida	Malignidades secundarias debidas al tratamiento
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones*
	No conocida	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Frecuentes	Hemorragia*
	No conocida	Fallo de la médula ósea, neutropenia febril, síndrome hemolítico urémico, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacciones de tipo anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Deshidratación, anorexia, hiponatremia Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica, parestesia, disminución de los reflejos osteotendinosos, alteraciones sensoriales, disgeusia
	No conocida	Accidente cerebrovascular*, Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteraciones visuales, casos raros de pérdida de visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Ototoxicidad
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Alteraciones cardiacas*
	No conocida	Fallo cardiaco, Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	No conocida	Embolismo*, hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Alteraciones respiratorias, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, alteración de las membranas mucosas
	No conocida	Estomatitis, pancreatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, alteraciones de la piel
	No conocida	Urticaria, rash, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Alteraciones musculoesqueléticas
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastornos urogenitales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
	No conocida	Necrosis en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección, extravasación del lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección, malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución del aclaramiento de creatinina, aumento de los niveles de urea en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa, alteraciones en los test de función hepática, disminución de los niveles de sodio en sangre, disminución de los niveles de potasio en sangre, disminución de los niveles de calcio en sangre, disminución de los niveles de magnesio en sangre
	Frecuente	Aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento del ácido úrico en sangre

* Mortal en < 1%, eventos cardiovasculares mortales en <1% incluyendo fallo cardiaco, embolismo y accidente cerebrovascular

Trastornos cardiacos

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca y trastornos isquémicos coronarios (ej: infarto de miocardio, parada cardiaca, angina de pecho, isquemia de miocardio).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La mielosupresión es la toxicidad más importante y limitante de la dosis de carboplatino, que se manifiesta con trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y/o anemia. La mielosupresión está relacionada con la dosis. En pacientes con valores basales normales aparece trombocitopenia con recuento de plaquetas por debajo de 50.000 células/mm³ en un 25% de los pacientes, neutropenia con recuento de granulocitos por debajo de 1.000 células/mm³ en un 18% de los pacientes y leucopenia con recuento de glóbulos blancos por debajo de 2.000 células/mm³ en un 14% de los pacientes. El nadir suele producirse el día 21, tras la administración del carboplatino. La mielosupresión puede empeorar por la combinación de carboplatino con otros agentes o tratamientos mielosupresores.

La mielosupresión es más grave, en pacientes con tratamiento previo, en pacientes tratados con cisplatino y en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con mal estado general suelen experimentar leucopenia y trombocitopenia. Estas reacciones, aunque reversibles, han provocado infecciones y complicaciones hemorrágicas en un 4% y 5% de los pacientes respectivamente, tras la administración de una inyección de carboplatino. Estas complicaciones han resultado en casos de muerte en menos de un 1% de los pacientes.

Se ha observado anemia con valores de hemoglobina de 8g/dl en un 15% de los pacientes con valores basales normales. La incidencia de la anemia aumenta, a medida que se incrementa la exposición a carboplatino. Esta reacción adversa puede ser acumulativa y puede requerir transfusiones, especialmente en pacientes con tratamiento de larga duración (tras más de 6 ciclos). Puede aparecer fiebre, infecciones, sepsis/shock séptico y hemorragias como consecuencia de la toxicidad hematológica y de la mielosupresión producida por carboplatino.

Se ha notificado también anemia hemolítica (a veces mortal).

Trastornos del sistema nervioso

Las neuropatías periféricas han aparecido en un 4% de los pacientes, principalmente en forma de parestesias y descenso en los reflejos tendinosos profundos. Estos efectos, más frecuentes en pacientes mayores de 65 años, parecen ser acumulativos y ocurren principalmente en pacientes que reciben tratamiento prolongado con carboplatino y/o en aquellos que han sido tratados previamente con cisplatino.

En un 1% de los pacientes, se produjeron alteraciones sensoriales clínicamente significativas (por ejemplo alteraciones visuales y alteraciones en el sentido del gusto).

En general, la frecuencia de los efectos adversos neurológicos se incrementa tras recibir carboplatino en combinación con otros fármacos. Esto también puede estar relacionado con la exposición a dosis acumulativas.

Trastornos oculares

En pacientes tratados con carboplatino, se han observado anomalías visuales como pérdida transitoria de visión (que puede ser completa para luces y colores) y otros trastornos. La mejoría y/o recuperación total de la visión, suele producirse semanas después de la finalización del tratamiento. Se han notificado casos de ceguera cortical en pacientes con alteraciones renales que reciben altas dosis de carboplatino.

Trastornos del oído y del laberinto

En una serie de audiometrías analizadas, se encontraron alteraciones auditivas fuera del rango de conversación, con deficiencias en el rango de altas frecuencias (4.000-8.000 Hz), con una frecuencia del 15%. Muy raramente se han notificado casos de hipoacusia. Durante el tratamiento con carboplatino, se ha producido una exacerbación del daño del oído debido a un tratamiento previo con cisplatino.

Se han notificado casos de tinnitus y pérdida de audición en pacientes en tratamiento con carboplatino.

Trastornos gastrointestinales

En un 65% por ciento de los casos aparecen vómitos y en un tercio de ellos son graves. Las náuseas aparecen en un 15% adicional. Los pacientes tratados previamente (en particular pacientes tratados con cisplatino) parecen ser más proclives a los vómitos. Estas reacciones suelen desaparecer dentro de las 24 horas siguientes al tratamiento y, generalmente, se produce una respuesta al tratamiento antiemético incluido el preventivo. Los vómitos son más frecuentes cuando se administra carboplatino en combinación con otros fármacos eméticos.

Se pueden producir náuseas y/o vómitos de leves a moderados, 6-12 horas después de la administración de carboplatino y que pueden durar 24 horas o más.

Se han notificado también casos de mucositis, diarrea, estreñimiento en un 6% de los pacientes y dolor abdominal en un 8% de los pacientes.

Trastornos renales y urinarios

Tras administrar dosis habituales de carboplatino, el desarrollo de alteraciones en la función renal ha sido poco frecuente, a pesar de que la inyección de carboplatino se realizara sin hidratación con elevado volumen de fluidos y/o sin diuresis forzada. Se ha producido un aumento de la creatinina sérica en un 6% de los pacientes, aumento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre en un 14% de los pacientes y un aumento de los niveles de ácido úrico en un 5% de los pacientes. Habitualmente, en la mitad de los pacientes afectados estos aumentos son moderados y reversibles. El aclaramiento de creatinina ha mostrado ser el parámetro más sensible, para medir la función renal en los pacientes que reciben carboplatino. El 27% de los pacientes con valores basales de 60 ml/min o superiores, experimentan una reducción en el aclaramiento de creatinina durante el tratamiento con carboplatino. El riesgo de nefrotoxicidad inducida por carboplatino (alteración del aclaramiento de creatinina) es más probable a dosis altas o en pacientes que han sido previamente tratados con cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado algunos casos de dermatitis exfoliativa. También se han notificado casos de rash eritematoso, prurito, urticaria y alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de mialgia/artralgia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se han observado descensos en los niveles de sodio, potasio, calcio y/o magnesio en un 29%, 20%, 22% y 29% de los pacientes respectivamente. En particular, se han notificado casos de hiponatremia temprana. Las pérdidas de electrolitos son menores y en la mayoría de los casos tiene lugar sin síntomas clínicos.

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)

Se han notificado algunos casos de leucemia mielogénica aguda y síndromes mielodisplásicos, en pacientes tratados con carboplatino, sobre todo cuando se administró carboplatino en combinación con otros agentes leucemogénicos.

Trastornos vasculares

Se han notificado casos de eventos cerebrovasculares.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Se han notificado casos de astenia, síntomas similares a los síntomas gripales y reacciones en el lugar de inyección.

Trastornos del sistema inmunológico

Tras la administración de carboplatino se han notificado reacciones de tipo anafiláctico en algunos casos mortales, que pueden aparecer unos minutos después de la administración de carboplatino con los siguientes síntomas: edema, disnea, taquicardia, hipotensión, urticaria, shock anafiláctico, broncoespasmo y pirexia.

Trastornos hepatobiliares

Se han observado modificaciones de la función hepática en pacientes con niveles basales normales incluyendo elevación de la bilirrubina total en un 5% de los pacientes, elevación de la SGOT en un 15% de los pacientes y de la fosfatasa alcalina en un 24% de los pacientes. Estas modificaciones fueron generalmente moderadas y reversibles en la mitad de los pacientes.

Se pueden producir elevaciones moderadas y generalmente transitorias de los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa o bilirrubina.

Se han notificado en un número limitado de pacientes, anomalías relevantes en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con carboplatino a dosis altas y con trasplante autólogo de médula ósea. Se han notificado casos graves de necrosis hepática fulminante tras la administración de dosis altas de carboplatino.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección (quemazón, dolor, rojez, hinchazón, urticaria, necrosis relacionada con la extravasación).

Otras reacciones adversas

Se han notificado malignidades secundarias, tras la administración de carboplatino en combinación con otros fármacos citotóxicos.

Ocasionalmente se han observado casos de alopecia, fiebre y escalofríos, mucositis, astenia, malestar y disgeusia.

En casos aislados se ha producido síndrome urémico hemolítico.

Se han notificado casos aislados de alteraciones cardiovasculares (insuficiencia cardiaca, embolismo) así como casos aislados de accidentes cerebrovasculares.

Se han notificado casos de hipertensión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se conocen antídotos para el tratamiento de la sobredosis por carboplatino. Por ello, se deberán tomar las medidas oportunas para evitar una posible sobredosificación del medicamento. Estas medidas incluyen un cuidadoso cálculo de la dosis, así como la disponibilidad de medios adecuados de diagnóstico y tratamiento. Una sobredosis aguda con carboplatino puede ocasionar un incremento en la incidencia o gravedad de alguna de las reacciones adversas conocidas del medicamento (por ejemplo, mielosupresión grave, náuseas y vómitos de difícil tratamiento, toxicidad neurosensorial aguda, trastornos de la función auditiva, insuficiencia hepática y renal). Además, puede producirse la muerte. Se ha asociado con pérdida de visión (ver sección 4.4) la administración de dosis de carboplatino más altas de las recomendadas.

La hemodiálisis es parcialmente eficaz si se realiza dentro de las 3 primeras horas después de la administración del fármaco, ya que el platino se une rápida y ampliamente a proteínas plasmáticas. Los signos y síntomas de la sobredosis deben ser manejados con medidas de soporte adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos – Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino, código ATC: L01XA02.

Mecanismo de acción: Carboplatino es un compuesto de platino con propiedades antineoplásicas del cual sólo es activo el isómero cis-diamina (1,1 ciclobutano-dicarboxil) platino. Tiene propiedades bioquímicas similares a cisplatino. Parece que se une al ADN para producir enlaces cruzados intra e intercatenarios que modifican la estructura del ADN e inhiben la síntesis de ADN.

Población pediátrica: No se han establecido la seguridad y eficacia del carboplatino en niños.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la perfusión IV de una única dosis de carboplatino durante 60 minutos, la concentración plasmática de platino total y platino libre (ultrafiltrable) disminuyen siguiendo una curva bifásica que sigue una cinética de reacción de primer orden. La vida media inicial de platino libre está en el orden de magnitud de 1-2 horas y vida media terminal de 3-6 horas. La vida media inicial de platino total es la misma, con una vida media terminal de aproximadamente 5 días para el platino total en plasma. Se alcanza una relación lineal aproximada entre la dosis (en el área de 300-500mg/m²) y el área bajo la curva de platino total y libre plasmáticos. La administración de dosis repetidas durante cuatro días consecutivos no produjo acumulación de platino en plasma. El 85% del platino plasmático se une a proteínas en las 24 horas siguientes a la administración

Distribución:

El volumen de distribución de carboplatino es de 16 litros.

Eliminación

Carboplatino es excretado principalmente por orina, un 30% de la dosis administrada se excreta de forma inalterada. En pacientes con un aclaramiento de creatinina de 60 ml/min o superior, se recupera el 65% y 70% de la dosis administrada a las 12 y 24 horas, respectivamente. El aclaramiento total de carboplatino es de 4,4 litros/hora.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El carboplatino ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas. Es mutagénico *in vivo* e *in vitro* y aunque el potencial carcinogénico del carboplatino no ha sido estudiado, se ha comunicado que compuestos con mecanismos de acción y mutagenicidad similares son carcinogénicos. Los estudios de toxicidad han demostrado que la administración extravasal de carboplatino causa necrosis del tejido.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

El carboplatino interacciona con el aluminio produciendo la formación de un precipitado negro de platino. En la preparación o administración de carboplatino no deben utilizarse agujas, jeringas, catéteres o cualquier otro dispositivo de administración intravenosa que contengan aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino. La precipitación puede producir una reducción de la actividad antineoplásica.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Tras la primera apertura del producto:

Los viales son para un solo uso. La porción no utilizada, debe ser desechada.

Tras la reconstitución/dilución:

Tras la reconstitución/dilución, el producto debe perfundido en 24 horas, desechando la porción no utilizada.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

Tras la dilución: Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Carboplatino Pharmacia se presenta en viales conteniendo 15 y 45 ml fabricados de polipropileno con tapones de caucho (goma de látex) butílico halogenado y cápsula de aluminio y tapón de plástico “flip-off”.

Tamaños de envase:

Estuches con 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Carboplatino Pharmacia no contiene ningún agente conservante o bacteriostático. Por ello, los viales de este producto son de un único uso. Cualquier resto de solución para perfusión no utilizada debe desecharse.

Instrucciones para la dilución:

Carboplatino puede diluirse antes de la perfusión con solución salina al 0,9% para preparaciones inyectables o con solución de dextrosa al 5%, hasta alcanzar concentraciones de 0,5 mg/ml (500 microgramos/ml).

Para reducir el riesgo microbiológico, la dilución se hará inmediatamente antes de su utilización. Se recomienda realizar una inspección visual de la solución previo a la administración con el fin de comprobar

que la solución está libre de partículas. La perfusión debe completarse en las primeras 24 horas tras su preparación y la porción no utilizada debe desecharse.

Se recomienda la utilización de jeringas tipo Luer-Lock y agujas de diámetro grande para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Los aerosoles pueden reducirse también utilizando una aguja con ventilación durante la preparación.

Precauciones para la administración en perfusión de larga duración del concentrado para solución para perfusión: cuando se disuelve Carboplatino Pharmacia concentrado para solución para perfusión en solución salina 0,9% y se almacena durante 24 horas a 25°C, se produce una degradación del principio activo de un 5% de la concentración inicial. Por tanto, no se considera adecuada la disolución de Carboplatino Pharmacia en solución salina al 0,9% para perfusiones de larga duración, ya que además de la pérdida de principio activo, puede producirse una conversión de carboplatino a cisplatino, aumentando el riesgo de toxicidad.

Orientaciones para la manipulación segura de agentes antineoplásicos:

- La manipulación de carboplatino debe ser realizada por personal sanitario entrenado en el uso de agentes quimioterápicos.
- Las mujeres embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal sanitario entrenado que manipule carboplatino deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, bata, guantes y mascarillas desechables.
- Realizar la dilución en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.
- Todo el material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza deberá disponerse en bolsas de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura.
- Cualquier derrame o escape deberá tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluida (cloro al 1% disponible), preferiblemente por remojado, y posteriormente con agua.
- Todos los materiales de limpieza deberán desecharse como se ha indicado anteriormente.
- En caso de contacto accidental con los ojos o la piel, lavar inmediatamente con abundante agua, con jabón y agua o con solución de bicarbonato de sodio y procurar atención médica. Se puede utilizar una crema suave para tratar el picor transitorio de la piel. Si los ojos se ven afectados, se debe consultar con el médico.
- Lavar siempre las manos después de quitarse los guantes.

Eliminación:

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmacia Nostrum, S.A.
Avda. de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Carboplatino Pharmacia 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG: 62.123

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Carboplatino Pharmacia 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG: 22 Junio 1998/ 30 Junio 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>