

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARBOPLATINO SANDOZ 50 mg/5 ml solución para perfusión EFG
CARBOPLATINO SANDOZ 150 mg/ 15 ml solución para perfusión EFG
CARBOPLATINO SANDOZ 450 mg/45 ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Principio activo

Por vial:

Carboplatino (D.C.I.).....10 mg/ml

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en vial.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carcinoma avanzado de ovario de origen epitelial.

Carcinoma pulmonar de células pequeñas en asociación con otros antineoplásicos.

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado en régimen de poliquimioterapia.

Tratamiento neoadyuvante del carcinoma de vejiga invasivo (estadíos B y C de Jewett) y de la enfermedad avanzada, formando parte de regímenes de poliquimioterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El carboplatino debe ser administrado exclusivamente por vía intravenosa.

La dosis recomendada para adultos no tratados previamente y con función renal normal, es de 400 mg/m² en perfusión intravenosa única durante 15-60 minutos.

No debe repetirse la terapia hasta que hayan transcurrido cuatro semanas, y siempre y cuando el paciente tenga valores hematológicos dentro de unos límites aceptables, es decir, neutrófilos > 2000 células/mm³ y plaquetas al menos 100.000 células/mm³.

Las dosis posteriores deben ajustarse con la tolerancia hematológica y renal del paciente a la dosis previa. Se recomienda un máximo de 6 ciclos.

La toxicidad es, probablemente, más prolongada y más severa en pacientes ancianos o debilitados, así como en pacientes con terapia mielosupresiva previa y/o radioterapia.

En todos estos casos puede ser necesaria una reducción de la dosis inicial en un 20-25%.

Alternativamente, se puede usar la fórmula de Calvert indicada abajo para determinar la dosis basándose en la tasa de filtración glomerular del paciente (TFG en ml/min) y el área bajo la curva de concentración frente a tiempo de Carboplatino (ABC en mg/ml-min):

Dosis (mg) = (ABC) x (TFG + 25)		
ABC	Esquema de quimioterapia	Estado del paciente
5-7 mg/ml·min	Como fármaco individual	Sin tratamiento previo
4-6 mg/ml·min	Como fármaco individual	Con tratamiento previo
4-6 mg/ml·min	Carboplatino más ciclofosfamida	Sin tratamiento previo

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

Pacientes con insuficiencia renal: El carboplatino se excreta por riñón y es nefrotóxico. La dosis óptima debe determinarse por la monitorización frecuente de los parámetros hematológicos y de la función renal.

El programa de dosificación sugerido para los pacientes con insuficiencia renal, en base al aclaramiento de creatinina, es el siguiente:

<u>Aclaramiento de creatinina</u>	<u>Dosis de carboplatino</u>
41-59 ml/min	250 mg/m ²
16-40 ml/min	200 mg/m ²

Uso pediátrico: No existe suficiente información para establecer recomendaciones específicas.

Terapia combinada: El Carboplatino se ha utilizado en combinación con otros fármacos antineoplásicos y la dosis varía de acuerdo con el protocolo utilizado. Los ajustes de dosis deben realizarse de acuerdo al régimen de tratamiento adoptado y los resultados obtenidos en la monitorización hematológica.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a otros compuestos que contengan platino.
- embarazo y la lactancia (ver sección 4.6)
- insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min)
- mielosupresión grave
- problemas auditivos
- sangrado significativo

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carboplatino debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones.

La mielosupresión es dosis-dependiente y dosis-limitante. Está muy relacionada con el aclaramiento renal del fármaco. Por esta razón, los pacientes con insuficiencia renal o los pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos son susceptibles de sufrir mielotoxicidad más prolongada y más intensa.

Es importante, que el análisis de la función renal se realice antes y durante el tratamiento. En circunstancias normales los ciclos de Carboplatino no deben repetirse más de una vez al mes.

Tras la administración de Carboplatino aparece trombocitopenia, leucopenia y anemia. Se recomienda un recuento hematológico de sangre periférica semanal durante el ciclo inicial y una monitorización regular durante y después del tratamiento con Carboplatino. El tratamiento de Carboplatino en combinación con otros agentes mielosupresores debe ser planteado con sumo cuidado en relación a la dosificación y tiempo de tratamiento, con el fin de minimizar los efectos aditivos.

Puede ser necesario un soporte transfusional durante el tratamiento especialmente en los pacientes que reciben tratamiento prolongado ya que la anemia es acumulativa.

Debe realizarse una monitorización frecuente de los recuentos de sangre periférica y de la función renal y hepática.

Durante los primeros ciclos de tratamiento con carboplatino se recomienda determinar el nadir hematológico mediante recuentos sanguíneos semanales para ajustar la dosis de los ciclos posteriores.

Se interrumpirá el tratamiento si se observa depresión de la médula ósea. Los ciclos con carboplatino no deben reiniciarse hasta recuperar valores normales.

Carboplatino puede causar náuseas y vómitos. La premedicación antiemética resulta útil para reducir la frecuencia e intensidad de estos efectos.

El carboplatino puede producir insuficiencia renal. Aunque no hay evidencias clínicas de nefrotoxicidad acumulativa, no se recomienda la administración de carboplatino con antibióticos aminoglucósidos u otros fármacos nefrotóxicos

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad a carboplatino, tal y como sucede con otros derivados de platino. Éstas pueden presentarse pocos minutos después de la administración y deben ser tratadas con las medidas de soporte adecuadas.

Al igual que con otros derivados de platino, pueden producirse reacciones de tipo anafiláctico.

El potencial carcinogénico no se ha estudiado, sin embargo, se ha notificado que los compuestos con mecanismo de acción y mutagenicidad similar son carcinogénicos.

Debe realizarse regularmente, durante y después del tratamiento con carboplatino, una evaluación neurológica.

Se han producido casos de toxicidad hepática asociada con toxicidad renal con dosis muy elevadas de carboplatino.

Puede producirse ototoxicidad. Es acumulativa y su frecuencia y gravedad aumenta con dosis altas y repetidas o con un tratamiento anterior con cisplatino. La función auditiva debe ser monitorizada durante el tratamiento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La combinación del tratamiento con el carboplatino y otros fármacos mielosupresores puede provocar una mielosupresión más pronunciada. Se deben valorar ajustes de dosis para evitar efectos tóxicos acumulativos.

No se recomienda el tratamiento concomitante con antibióticos aminoglucósidos u otros fármacos nefrotóxicos ya que pueden agravar el daño de la función renal. Los pacientes que

reciben tratamiento concomitante con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos son susceptibles de sufrir mielotoxicidad más prolongada y más intensa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Carboplatino está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Carboplatino puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas.

Estudios en animales han demostrado que carboplatino es embriotóxico y teratogénico en ratas, por lo que no debe ser administrado a mujeres embarazadas.

Carboplatino ha demostrado ser mutagénico in vivo e in vitro. El potencial carcinogénico no se ha estudiado, sin embargo, se ha notificado que los compuestos con mecanismo de acción y mutagenicidad similar son carcinogénicos.

Las mujeres en edad de concebir deben utilizar la contracepción adecuada durante y después del tratamiento con Carboplatino. Si se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, debe advertírsele del peligro potencial del feto.

Lactancia: Carboplatino está contraindicado en mujeres durante en periodo de lactancia Se desconoce si se excreta en leche materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

En función de la susceptibilidad individual, la capacidad del paciente para conducir un vehículo o manejar maquinaria puede verse afectada.

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas citadas a continuación se basa en datos acumulados obtenidos de un gran número de pacientes con diferentes factores de pronóstico pretratamiento.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/10$ 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)

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes:

Ocasionalmente se han notificado complicaciones infecciosas.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Muy raras:

Tumores secundarios relacionados con el tratamiento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes:

La mielosupresión es la toxicidad dosis-limitante de carboplatino.

La mielosupresión puede ser más grave y prolongada en aquellos pacientes con insuficiencia renal, pacientes con tratamiento intenso previo, pacientes con mal estado general y mayores de 65 años.

Normalmente la toxicidad es reversible y no es acumulativa cuando se utiliza carboplatino como fármaco único y a las dosis y frecuencias de administración recomendadas. En algunos casos graves puede ser necesario realizar transfusiones.

Con las dosis máximas toleradas de carboplatino, administrado como fármaco único, aparece trombocitopenia con recuentos mínimos de plaquetas $<50 \times 10^9/L$ en alrededor de un 25% de los pacientes. El nivel mínimo se alcanza generalmente entre los días 14 y 21 con la recuperación en un plazo de 35 días desde el inicio del tratamiento.

También se produce leucopenia en aproximadamente el 14% de los pacientes pero la recuperación desde el nivel más bajo (día 14-28) puede ser más lenta y normalmente tiene lugar en un plazo de 42 días desde el inicio del tratamiento.

En algunos pacientes se ha observado una disminución de la hemoglobina.

En aproximadamente una quinta parte de los pacientes aparece neutropenia con valores de granulocitos $< 1 \times 10^9/L$.

Se ha observado anemia con valores de hemoglobina $<11 \text{ g/dl}$ en más de dos terceras partes de los pacientes con valores basales normales.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes:

Hipersensibilidad. Se han notificado reacciones alérgicas al carboplatino. Estas reacciones son similares a las observadas tras la administración de otros compuestos que contienen platino, por ejemplo, erupción eritematosa, fiebre sin otra causa aparente y prurito. Deben ser tratadas con las medidas de soporte adecuadas.

Raros: Anafilaxis incluyendo broncoespasmo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raros:

Anorexia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:

Neurotoxicidad. La incidencia de neuropatías periféricas tras recibir tratamiento con carboplatino es del 4%. En la mayoría de los pacientes, la neurotoxicidad se manifiesta principalmente como parestesia y descenso en los reflejos de los tendones profundos. La frecuencia e intensidad de esta reacción adversa aumenta en pacientes de edad avanzada y pacientes tratados previamente con cisplatino.

Parestesias preexistentes, especialmente las relacionadas con tratamiento anterior con cisplatino, pueden persistir o empeorar durante el tratamiento con carboplatino.

Alteración del gusto.

Muy raros: Accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares

Raros:

Raramente se han notificado alteraciones visuales transitorias, incluyendo en algunos casos pérdida de vista transitoria, durante el tratamiento con platino. Esto se asocia normalmente a tratamientos con dosis elevadas en pacientes con insuficiencia renal.

Muy raros:

Pérdida de visión.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy frecuentes:

En un 15% de los pacientes tratados con Carboplatino, se ha notificado la disminución asintomática de la agudeza auditiva, consistente en una hipoacusia a altas frecuencias (4000-8000 Hz) determinada por un audiograma.

Sin embargo, sólo el 1% de los pacientes presenta síntomas clínicos, que se manifiestan en la mayoría de los casos por el tinnitus. En los pacientes que han sido previamente tratados con cisplatino y han desarrollado la pérdida de audición relacionada con dicho tratamiento, los problemas auditivos pueden persistir o empeorar.

Muy raros:

Pérdida de audición

Trastornos cardíacos

Muy raros: insuficiencia cardíaca. Arritmia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes:

Se han notificado complicaciones hemorrágicas, normalmente leves.

Raros:

Embolismo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:

Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con carboplatino, presenta náuseas sin vómito.

Se han notificado vómitos en más de la mitad de los pacientes y cerca de una quinta parte de éstos sufre emesis grave.

Las náuseas y los vómitos normalmente desaparecen dentro de las 24 horas después del tratamiento y por lo general responden a (y se pueden prevenir con) medicamentos anti-eméticos. Una quinta parte de los pacientes no experimentan náuseas o vómitos.

Dolor abdominal. Diarrea. Estreñimiento.

Frecuentes:

Mucositis, estomatitis, esofagitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes:

Alopecia.

Raros:

Eritema, erupción, prurito, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes:

Astenia.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes:

La toxicidad renal normalmente no es dosis limitante en pacientes tratados con carboplatino, ni requiere de medidas preventivas tales como hidratación con grandes volúmenes o diuresis forzada. Sin embargo, puede producirse un aumento del nivel de urea en sangre o de los niveles de creatinina sérica. Puede observarse deterioro de la función renal, que se define por una disminución en el aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml / min. La incidencia y gravedad de la nefrotoxicidad puede aumentar en pacientes con alteración de la función renal previa al tratamiento con carboplatino. No está claro si un programa de hidratación adecuado

podría compensar tal efecto, pero en caso de alteración grave de las pruebas de función renal se requiere una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Raros:

Raramente se ha notificado síndrome urémico hemolítico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes:

Dolor.

Frecuentes:

Fiebre y escalofríos. Dolor en el lugar de inyección.

Raros:

Extravasación.

Muy raros:

Necrosis asociada a la extravasación.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes:

Se han notificado alteraciones en las pruebas de la función hepática (normalmente leves o moderadas) en aproximadamente un tercio de los pacientes con valores basales normales. El nivel de fosfatasa alcalina se incrementa con mayor frecuencia que la GOT, GPT o bilirrubina total.

Estos cambios son normalmente transitorios y desaparecen espontáneamente durante el curso del tratamiento.

Poco frecuentes:

Se han notificado descensos en los niveles de electrolitos (sodio, magnesio, calcio y potasio) tras el tratamiento con carboplatino pero normalmente no son lo suficientemente graves como para producir síntomas clínicos.

Raros:

Se han notificado casos de hiponatremia.

4.9. Sobredosis

No hay disponible un antídoto específico para la sobredosis por carboplatino.

Las complicaciones previstas estarían relacionadas con la mielosupresión, insuficiencia renal o hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clase: Fármaco antineoplásico.

Mecanismo de acción: El carboplatino es un compuesto inorgánico de metal pesado que contiene un átomo central de platino. Tiene propiedades bioquímicas son similares a cisplatino. Parece que se une al ADN para producir enlaces cruzados intra e inter (predominantemente) hebras que modifican la estructura del ADN e inhibe la síntesis de ADN.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Eliminación y excreción: Tras la perfusión i.v. de una dosis durante una hora, las concentraciones plasmáticas de platino total y platino libre descienden bifásicamente siguiendo una cinética de primer orden. Para el platino libre, el valor de la semivida en la fase inicial ($t_{1/2\alpha}$) es de 90 minutos aproximadamente y en la fase final la semivida es de 6 horas

aproximadamente. La eliminación del platino total tiene semivida inicial similar, mientras que en la fase final, la semivida puede ser superior a 24 horas.

El carboplatino se excreta principalmente por el riñón. La mayor parte se produce en las primeras 6 horas después de la administración, con un 50% a 70% excretado dentro de las 24 horas. El 32% de la dosis se excreta como fármaco inalterado. Se recomienda una reducción de la dosis para pacientes con función renal pobre.

La unión a proteínas es menor que con cisplatino. Inicialmente, la unión es baja uniéndose hasta un 29% del carboplatino durante las primeras 4 horas. Después de 24 horas se une al 85-89%.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

Estudios en animales han demostrado que el carboplatino es mutagénico y teratogénico. Su potencial carcinogénico no se ha estudiado: sin embargo, se ha notificado que los compuestos con mecanismo de acción similar son carcinogénicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para inyección (Ph. Eur.) y nitrógeno (Ph. Eur.).

6.2. Incompatibilidades

El Carboplatino interacciona con el aluminio que contienen ciertos elementos, tales como agujas, jeringas, catéteres o cualquier otro dispositivo de administración i.v., dando un precipitado negro y pérdida de potencia por lo que estos elementos no deben utilizarse para la administración del carboplatino.

6.3. Período de validez

18 meses

6.4. Condiciones especiales de conservación

Los viales se conservarán cerrados en sus envases originales, al abrigo de la luz y a temperatura no superior a 25°C.

Una vez diluido según las instrucciones oportunas, la solución del carboplatino es estable durante 8 h a temperatura no superior a 25°C o 24 h si se conserva entre 2°C y 8°C (en nevera).

6.5. Naturaleza y contenido de los envases

Carboplatino Sandoz EFG se presenta en viales con tapones de goma y cápsula de aluminio conteniendo 5, 15 y 45 ml.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

El carboplatino puede diluirse con agua para inyección, con solución de glucosa al 5% o con solución de cloruro sódico al 0,9% hasta alcanzar concentraciones de 0,5 mg/ml (500 µg/ml). Los viales son de un único uso y la porción no utilizada debe desecharse después de su uso.

El carboplatino es un fármaco citotóxico y deben tomarse las medidas de seguridad adecuadas durante su manipulación.

Como con otros fármacos citotóxicos, la dilución del carboplatino debe ser realizada por parte de personal sanitario entrenado. Debe realizarse en un área designada (preferiblemente en cabina de flujo laminar citotóxica).

Mientras se manipula el carboplatino, deben utilizarse mascarillas, guantes y protección ocular apropiadas. Si la solución contacta accidentalmente con la piel o las mucosas, el área afectada debe lavarse inmediatamente con agua y jabón.

Se recomienda que el personal embarazado no manipule fármacos citotóxicos, como es el caso del carboplatino.

Se recomienda jeringas Luer-Lock. También se recomiendan 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.

Los utensilios utilizados para diluir el carboplatino o los artículos de desecho corporales deben meterse en una bolsa de polietileno e incinerarse a 1.100°C.

Procedimiento de vertidos

Si se producen vertidos, debe restringirse el acceso al área afectada. Se recomienda el uso de guantes de caucho, mascarilla, bata protectora y gafas de seguridad.

Limitar la expansión del vertido cubriéndolo con material absorbente, como papel, etc. Los vertidos pueden tratarse también con ácido sulfúrico 3 M y permanganato potásico 0,3 M (relación 2:1) o con hipoclorito sódico al 5%. Recoger todo el material absorbente u otro utilizado en la retirada del vertido, meterlo en una bolsa de plástico e identificarla correctamente. Los residuos citotóxicos deben etiquetarse claramente con la leyenda "Residuo citotóxico para incineración a 1.100°C". El material debe incinerarse a 1.100°C durante al menos un segundo. Limpiar el área con abundante agua.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.
Avd. Osa Mayor, 4
28023 Aravaca (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CARBOPLATINO SANDOZ 50 mg/5 ml solución para perfusión EFG: 63.170
CARBOPLATINO SANDOZ 150 mg/ 15 ml solución para perfusión EFG: 63.169
CARBOPLATINO SANDOZ 450 mg/45 ml solución para perfusión EFG: 63.168

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

Fecha de la primera autorización: 6 Junio 2000

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2012