

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carboplatino Teva 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Viales con 50 mg, 150 mg, 450 mg y 600 mg de carboplatino (cis-diamina (1,1-ciclobutanodicarboxilato) platino) en solución a 10 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Carboplatino Teva 10 mg/ml Concentrado para solución para perfusión puede ser o incoloro o amarillo pálido, y no posee partículas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Carboplatino está indicado en el tratamiento de

1. Carcinoma Ovárico Avanzado de origen epitelial en:

- tratamiento de elección
- tratamiento de segunda línea, después de que otros tratamientos hayan fallado.

2. Carcinoma de células pequeñas de pulmón asociado a otros tratamientos quimioterápicos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada de carboplatino en pacientes adultos no tratados previamente con función renal normal es  $400 \text{ mg/m}^2$  en dosis i.v. única administrada por perfusión durante un plazo de tiempo corto (15 a 60 minutos). La terapia no debe repetirse hasta cuatro semanas después del tratamiento previo con carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de  $2.000 \text{ células/mm}^3$  y el de plaquetas de al menos  $100.000 \text{ células/mm}^3$ .

Para los pacientes que no experimentan toxicidad hematológica (es decir, los recuentos de plaquetas y neutrófilos permanecen por encima de  $100.000$  y  $2.000/\text{mm}^3$ , 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.

##### Dosis recomendadas en función del área bajo la curva (AUC)

Igualmente, también puede calcularse 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

* 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  $\geq 5000$  rad en una zona de  $20 \times 20$  cm o en varias zonas.

#### *Insuficiencia renal*

Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 60 ml/min presentan un alto riesgo de mielosupresión grave. La frecuencia de leucopenia, neutropenia o trombocitopenia grave se ha mantenido en un 25% con las siguientes recomendaciones de dosificación:

Aclaramiento de creatinina basal	Dosis inicial (Día 1)
41-59 ml/min	250 $\text{mg}/\text{m}^2$ IV
16-40 ml/min	200 $\text{mg}/\text{m}^2$ IV

No existen datos suficientes sobre el uso de carboplatino en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o menor para permitir una recomendación para el tratamiento.

Todas las recomendaciones de dosis anteriores se aplican al ciclo inicial del tratamiento. Las dosis posteriores deben ajustarse de acuerdo a la tolerancia del paciente y el nivel aceptable de mielosupresión.

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

#### Terapia combinada

El empleo óptimo de carboplatino en combinación con otros agentes mielosupresores requiere un ajuste de la dosis según el régimen y terapia a adoptar.

#### *Población pediátrica*

No hay suficiente información disponible para recomendar una dosis en la población pediátrica.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En pacientes mayores de 65 años, es necesario ajustar la dosis de carboplatino durante el primer ciclo de tratamiento y los posteriores.

#### Forma de administración

Carboplatino solo se debe usar por vía intravenosa. La solución para perfusión se administra por perfusión durante un plazo de tiempo corto (15 a 60 minutos).

#### Dilución

El medicamento puede ser diluido con glucosa al 5% para inyectables o cloruro de sodio al 0,9% para inyectables a concentraciones de hasta 0,5 mg/ml (500 microgramos/ml).

#### Preparación y administración

No se deben utilizar agujas o conjuntos intravenosos que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino, para la preparación o administración. El aluminio reacciona con carboplatino causando la formación de un precipitado y/o la pérdida de potencia.

Se deben cumplir las medidas de seguridad para sustancias peligrosas en la preparación y administración. La preparación se debe llevar a cabo por personal que haya sido entrenado en el uso seguro con guantes de protección, mascarilla y ropa protectora (ver sección 6.6).

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos que contengan platino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave preexistente (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), a menos que a juicio del médico y del paciente, los posibles beneficios del tratamiento superen los riesgos.
- Mielosupresión grave
- Tumores sangrantes
- Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5).
- Durante la lactancia.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carboplatino sólo debe ser administrado por médicos experimentados en el uso de medicamentos quimioterapéuticos contra el cáncer. Los recuentos sanguíneos, así como las pruebas de función renal y hepática deben realizarse con regularidad y el medicamento debe suspenderse si se considera una depresión anormal de la médula ósea o una función renal o hepática anormal.

#### Toxicidad hematológica

La leucopenia, neutropenia y trombocitopenia son dosis-dependientes y dosis-limitantes. Se deben controlar los recuentos de sangre periférica frecuentemente durante el tratamiento con carboplatino y, en caso de toxicidad, hasta que se consiga la recuperación. La media de días de nadir es de 21 días en pacientes que recibieron carboplatino como agente único y de 15 días en los pacientes que recibieron carboplatino en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. En general, los ciclos intermitentes únicos de carboplatino no deben repetirse hasta que el recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas hayan vuelto a la normalidad. La terapia no debe repetirse hasta 4 semanas después del ciclo previo de carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 2.000 células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas sea de al menos 100.000 células/mm<sup>3</sup>.

La anemia es frecuente y acumulativa y muy raramente requiere una transfusión.

Se ha notificado anemia hemolítica con la presencia de anticuerpos inducidos por medicamentos serológicos en pacientes tratados con carboplatino. Este acontecimiento puede ser mortal.

La gravedad de la mielosupresión se incrementa en pacientes con tratamiento previo (en particular con cisplatino) y/o insuficiencia renal. Las dosis iniciales de carboplatino en estos grupos de pacientes se deben reducir adecuadamente (ver sección 4.2) y se deben monitorizar los efectos cuidadosamente mediante recuentos sanguíneos frecuentes entre ciclos.

Los tratamientos combinados de carboplatino con otras formas mielosupresoras de tratamiento deben ser planificados muy cuidadosamente en cuanto a dosis y periodos para minimizar los efectos aditivos.

Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los concomitantes de la quimioterapia. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente están en alto riesgo de complicaciones infecciosas, incluyendo resultados fatales (ver sección 4.8). Si se presenta cualquiera de estos acontecimientos, se debe interrumpir la dosificación de carboplatino y se debe considerar una modificación o interrupción de la dosis.

Se ha notificado leucemia promielocítica aguda y síndrome mielodisplásico (SMD)/ leucemia mieloide aguda (LMA) años después del tratamiento con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.

### **Náuseas y vómitos**

Carboplatino puede provocar náuseas y vómitos. Se ha observado que la medicación previa con antieméticos es eficaz reduciendo la incidencia e intensidad de estos efectos.

### **Síndrome hemolítico-urémico (SHU)**

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) es un efecto adverso potencialmente mortal. Carboplatino se debe suspender ante los primeros síntomas de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible al discontinuar el tratamiento y puede ser necesaria la diálisis.

### **Reacciones alérgicas**

Como con otros medicamentos a base de platino, pueden aparecer reacciones alérgicas con mayor frecuencia durante la perfusión y es necesaria la interrupción de la perfusión y un tratamiento sintomático adecuado. Se han notificado reacciones cruzadas, a veces mortales, con todos los compuestos de platino (ver secciones 4.3 y 4.8).

### **Toxicidad renal**

En pacientes con insuficiencia renal, el efecto de carboplatino en el sistema hematopoyético es más pronunciado y de acción más prolongada que en pacientes con función renal normal. En este grupo de riesgo, el tratamiento con carboplatino debe llevarse a cabo con especial precaución (ver sección 4.2).

### **Toxicidad neurológica**

Aunque la toxicidad neurológica periférica es generalmente frecuente y leve, limitada a parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes previamente tratados con cisplatino. Se deben llevar a cabo la monitorización y exámenes neurológicos a intervalos regulares.

Se han notificado alteraciones visuales, incluyendo la pérdida de visión, después del uso de carboplatino a dosis superiores a las recomendadas en pacientes con insuficiencia renal. Parece que la visión se recupera totalmente o en gran medida en las semanas siguientes a la interrupción de estas dosis altas.

### **Uso geriátrico**

En estudios que incluyeron tratamiento combinado con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes de edad avanzada tratados con carboplatino eran más propensos a desarrollar trombocitopenia grave que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo está disminuida en los pacientes de edad avanzada, se debe considerar la función renal al determinar la dosis (ver sección 4.2).

### **Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)**

Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) en pacientes que recibieron carboplatino en quimioterapia combinada. SLPR es una condición neurológica rara, reversible después de interrumpir el tratamiento, de rápida evolución, que puede incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas (ver sección 4.8). El diagnóstico de SLPR se basa en la confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente RMI (Resonancia Magnética por Imagen).

### **Enfermedad hepática veno oclusiva**

Se han notificado casos de enfermedad hepática veno oclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de los cuales fueron mortales. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de función hepática anormal o hipertensión portal, que obviamente no resultan de metástasis hepáticas.

### **Síndrome de lisis tumoral (SLT)**

En la experiencia post-comercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tras la administración de carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, tales como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a agentes citotóxicos, deben ser monitorizados de cerca y tomar las precauciones adecuadas.

### **Otros**

Se han notificado defectos auditivos durante el tratamiento con carboplatino. La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños. Se han notificado casos de pérdida de audición con retraso en la aparición en pacientes pediátricos. Se recomienda un seguimiento audiométrico en esta población.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo carboplatino, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Debe evitarse la vacunación con una vacuna viva en pacientes que recibieron carboplatino. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Hombres y mujeres deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces (ver sección 4.6).

### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de carboplatino en pacientes pediátricos.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Debido al aumento del riesgo trombótico en el caso de enfermedades tumorales, el uso del tratamiento anticoagulante es frecuente. La alta variabilidad intra-individual de la coagulabilidad durante las enfermedades, y la eventualidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, requieren, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia del control de la monitorización del INR.

### Uso concomitante contraindicado

- Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad mortal generalizada por la vacunación (ver sección 4.3).

### Uso concomitante no recomendado

- Vacunas vivas atenuadas (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal. Este riesgo es mayor en sujetos que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad de base. Utilizar una vacuna inactivada, cuando exista (poliomielitis).
- Fenitoína, fosfenitoína: Riesgo de exacerbación de las convulsiones resultantes de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por el fármaco citotóxico o riesgo de toxicidad o pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por fenitoína.
- Compuestos que forman complejos: Debe evitarse la administración concomitante de carboplatino y compuestos que forman complejos ya que teóricamente, los efectos antineoplásicos de carboplatino pueden disminuir. Sin embargo, en animales y clínicamente, los efectos antineoplásicos de carboplatino no estuvieron influenciados por dietiltiocarbamato.

### Uso concomitante a tener en cuenta

- Ciclosporina (y por extrapolación tacrolimus y sirolimus): Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
- Medicamentos nefrotóxicos y/u ototóxicos: Debe tenerse en cuenta el uso concomitante de carboplatino con medicamentos nefrotóxicos y/u ototóxicos (p. ej. antibióticos aminoglucósidos, diuréticos del asa) debido a la nefrotoxicidad y toxicidad del oído acumulativa, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.
- Compuestos mielosupresores: La mielosupresión se ve agravada por la terapia de combinación de carboplatino con otros compuestos que son mielosupresores.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Fertilidad

Puede aparecer supresión gonadal resultante en amenorrea o azoospermia en pacientes que reciben terapia antineoplásica. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y duración del tratamiento y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de deterioro de la función testicular u ovárica se complica por el uso frecuente de combinaciones de varios antineoplásicos, lo que dificulta la evaluación de los efectos de los agentes individuales.

Se recomienda a los hombres tratados con carboplatino que eviten la concepción de un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y que pidan asesoramiento sobre la conservación del espermatozoides antes de iniciar el tratamiento ya que el tratamiento con carboplatino podría provocar infertilidad irreversible.

##### Embarazo

Carboplatino puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se ha demostrado que carboplatino es embriotóxico y teratogénico en ratas que recibieron el medicamento durante la organogénesis. No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar que se queden embarazadas.

Deberá aconsejarse a todos los pacientes en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento para el paciente y/o su pareja y durante al menos seis meses después del tratamiento.

En el caso de mujeres embarazadas o que queden embarazadas durante la terapia, debe efectuarse un examen genético.

##### Lactancia

No se sabe si carboplatino se excreta en la leche humana. Ya que existe la posibilidad de toxicidad en niños amamantados debido al tratamiento de carboplatino de la madre, se recomienda interrumpir la lactancia materna si la madre está en tratamiento con carboplatino.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, carboplatino puede causar náuseas, vómitos, anomalías en la visión y ototoxicidad, por tanto, se debe advertir a los pacientes del potencial efecto de estos acontecimientos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de reacciones adversas notificadas se basa en una base de datos acumulada de 1.893 pacientes que recibieron carboplatino como agente único y en la experiencia post-comercialización. La lista se presenta según la clasificación de órganos del sistema MedDRA, y la frecuencia utilizando las siguientes categorías 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones*
	No conocida	Neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	No conocida	Tratamiento relacionado con tumores malignos secundarios
Trastornos de la sangre y del sistema	Muy frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia,



<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término MedDRA</b>
linfático		anemia
	Frecuentes	Hemorragia*
	No conocida	Insuficiencia de médula ósea, neutropenia febril, síndrome hemolítico-urémico
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide
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, trastorno sensitivo, disgeusia
	No conocida	Accidente cerebrovascular*, Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) <sup>#</sup>
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastorno visual, casos raros de pérdida de visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Ototoxicidad
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Trastorno cardiovascular*
	No conocida	Insuficiencia cardiaca*
Trastornos vasculares	No conocida	Embolismo*, hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, trastorno de la membrana mucosa
	No conocida	Estomatitis, pancreatitis <sup>#</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, trastornos de la piel
	No conocida	Urticaria, rash, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Trastornos musculoesqueléticos
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastorno urogenital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
	No conocida	Necrosis, reacción, extravasación y eritema en el lugar de administración, malestar general
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aclaramiento renal de creatinina disminuido, aumento de urea en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, pruebas de función hepática anormal, disminución de sodio en sangre, disminución de potasio en sangre, disminución de calcio en sangre, disminución de magnesio en sangre.
	Frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico en sangre

\* Mortal en <1%, acontecimientos cardiovasculares mortales en <1% incluida insuficiencia cardiaca, embolismo y accidente cerebrovascular combinado.

# basado en la experiencia post-comercialización

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis de carboplatino. En pacientes con valores basales normales, se produce trombocitopenia con recuentos de plaquetas inferiores a  $50.000/\text{mm}^3$  en el 25% de los pacientes, neutropenia con recuentos de granulocitos inferiores a  $1.000/\text{mm}^3$  en el 18% de los pacientes y leucopenia con recuentos de leucocitos inferiores a  $2.000/\text{mm}^3$  en el 14% de los pacientes. El nadir normalmente ocurre en el día 21. La mielosupresión puede empeorar por combinación de carboplatino con otros compuestos mielosupresores o formas de tratamiento. La mielotoxicidad es más grave en pacientes tratados previamente, en particular en pacientes tratados previamente con cisplatino y en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con mal estado general también han experimentado aumento de leucopenia y trombocitopenia. Estos efectos, aunque normalmente son reversibles, han dado lugar a complicaciones infecciosas y hemorrágicas en el 4% y 5% de los pacientes que recibieron carboplatino, respectivamente. Estas complicaciones han llevado a la muerte en menos del 1% de los pacientes. Se ha observado anemia con valores de hemoglobina inferiores a 8 g/dl en el 15% de los pacientes con valores basales normales. La incidencia de anemia se incrementa con el aumento de la exposición a carboplatino.

#### *Trastornos gastrointestinales*

Se producen vómitos en el 65% de los pacientes, en un tercio de los cuales es grave. Las náuseas se producen en un 15% adicional. Los pacientes tratados previamente (en particular los pacientes previamente tratados con cisplatino) parecen ser más propensos a los vómitos. Estos efectos suelen desaparecer en las 24 horas después del tratamiento y generalmente responden o se evitan con medicamentos antieméticos. El vómito es más probable cuando el carboplatino se administra en combinación con otros compuestos emetógenos.

Las otras quejas gastrointestinales correspondían a dolor en el 8% de los pacientes, diarrea y estreñimiento en el 6% de los pacientes.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Se ha producido neuropatía periférica (principalmente parestesias y disminución de los reflejos osteotendinosos) en el 4% de los pacientes que recibían carboplatino. Parece que tienen mayor riesgo los pacientes mayores de 65 años y los pacientes tratados previamente con cisplatino, así como los que recibían tratamiento prolongado con carboplatino.

Se han producido alteraciones sensoriales clínicamente significativas (p. ej. alteraciones visuales y modificaciones del sabor) en el 1% de los pacientes.

La frecuencia global de efectos adversos neurológicos parece estar aumentada en pacientes que recibieron carboplatino en combinación. Esto también puede estar relacionado con la larga exposición acumulativa.

#### *Trastornos del oído y del laberinto*

Se encontraron defectos auditivos fuera del rango del habla con deficiencias en el intervalo de alta frecuencia (4.000-8.000 Hz) en investigaciones audiométricas de serie con una frecuencia de 15%. Se han notificado casos muy raros de hipoacusia.

Durante el tratamiento con carboplatino, a veces se produce un empeoramiento de la función auditiva en pacientes con un órgano de audición previamente dañado debido a cisplatino.

#### *Trastornos renales y urinarios*

El desarrollo de función renal anormal ha sido infrecuente cuando se administra a dosis normales, a pesar de que el carboplatino se ha administrado sin hidratación de fluido de gran volumen y/o diuresis forzada. La elevación de la creatinina sérica ocurre en el 6% de los pacientes, la elevación del nitrógeno ureico en sangre en un 14%, y de ácido úrico en el 5% de los pacientes. Estos son generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser la medida de la función renal más sensible en pacientes que reciben carboplatino. El veintisiete por ciento (27%) de los



pacientes que tienen un valor de referencia de 60 ml/min o mayor, experimentan una reducción del aclaramiento de creatinina durante el tratamiento con carboplatino.

#### *Electrolitos*

La disminución en suero de sodio, potasio, calcio y magnesio ocurre en el 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 su mayoría cursan sin síntomas clínicos.

#### *Trastornos hepato biliares*

Se observó modificación de la función hepática en pacientes con valores basales normales, incluyendo elevación de la bilirrubina total en el 5%, SGOT en el 15%, y fosfatasa alcalina en el 24% de los pacientes. Estas modificaciones fueron generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes. En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy altas de carboplatino y trasplante autólogo de médula ósea, se produjo elevación grave de las pruebas de función hepática. Hubo casos de necrosis celular hepática aguda, fulminante después de la administración de dosis altas de carboplatino.

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Pueden ocurrir reacciones de tipo anafiláctico, a veces mortales, en los primeros minutos después de la inyección del producto: edema facial, disnea, taquicardia, presión arterial baja, urticaria, shock anafiláctico, broncoespasmo.

#### *Otros efectos adversos*

Se han notificado neoplasias malignas agudas secundarias después de tratamientos citostáticos combinados que contenían carboplatino.

Se ha observado ocasionalmente alopecia, fiebre y escalofríos, mucositis, astenia, malestar general, así como disgeusia.

En casos aislados, apareció síndrome hemolítico-urémico.

Se han notificado casos aislados de incidentes cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolia), así como casos aislados de accidentes cerebrovasculares.

Se han notificado casos de hipertensión.

#### *Reacciones locales*

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

#### 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 hay antídoto conocido para la sobredosis de carboplatino.

No ha habido sobredosificación durante los ensayos clínicos. Las posibles complicaciones por sobredosis podrían estar relacionadas con mielosupresión, así como con el deterioro de la función hepática, renal y auditiva. Se ha asociado el uso de dosis de carboplatino superiores a las recomendadas con pérdida de visión (ver sección 4.4).

Se tomarán medidas sintomáticas para mantener al paciente en cualquier proceso tóxico que pueda producirse.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, derivados de platino, código ATC: L01XA 02

Carboplatino tiene propiedades bioquímicas similares a las de cisplatino, produciendo predominantemente por tanto cruces ínter e intracatenarios en el DNA.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración de carboplatino en el hombre, hay una relación lineal entre la dosis y concentraciones plasmáticas de platino total y libre ultra-filtrable. El área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas versus tiempo para el platino total también muestra una relación lineal con la dosis.

La repetición de la dosis durante cuatro días consecutivos no produce una acumulación de platino en plasma. Después de la administración de carboplatino los valores obtenidos para las vidas medias de eliminación terminal de platino ultrafiltrable libre y carboplatino en el hombre son aproximadamente 6 horas y 1,5 horas respectivamente. Durante la fase inicial, la mayor parte del platino ultra-filtrable libre está presente como carboplatino. La vida media terminal para el platino plasmático total es de 24 horas. Aproximadamente 87% del platino plasmático se une a proteínas en las 24 horas siguientes a la administración. Carboplatino se excreta principalmente en la orina, con recuperación de aproximadamente 70% del platino administrado a las 24 horas. La mayor parte del medicamento se excretó en las primeras 6 horas. El aclaramiento corporal y renal total del platino libre ultra-filtrable está correlacionado con la velocidad de filtración glomerular y no con la secreción tubular.

Se ha descrito que el aclaramiento de carboplatino varía de 3 a 4 veces en pacientes pediátricos. Datos de la bibliografía sugieren que la función renal puede contribuir a la variabilidad en el aclaramiento de Carboplatino de manera similar a lo que ocurre en pacientes adultos.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En animales, los síntomas de toxicidad aguda consisten en emesis, anorexia, adipsia, cambios posturales, problemas respiratorios y diarrea. Los síntomas de toxicidad crónica incluyen mielosupresión, depresión del sistema inmune, necrosis de la mucosa del sistema gastrointestinal, reducción del peso corporal, incrementos en los niveles enzimáticos del hígado y nitrógeno uréico sanguíneo, tiempo de sangrado, infección bacteriana, bronquitis, daño en la retina, suave ototoxicidad y daño en los riñones. Carboplatino induce efectos citogenéticos lo que sugiere que es mutagénico/carcinogénico. Reproducción y teratología: se observó que los incrementos en la toxicidad en la madre y el feto son de forma dosis dependiente. Los cambios en los fetos incluyen alteraciones en el peso y longitud del cuerpo, incrementos en las incidencias y gravedad de anomalías en el esqueleto y órganos internos. A dosis superiores a 4 mg/kg./día, se observó aborto espontáneo de la mayoría de los fetos y graves deformidades en los esqueletos de los fetos supervivientes.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Manitol, Agua para Inyección.

### 6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en las secciones 4.2 y 6.4.

Este producto no debe ser empleado con equipos para perfusión intravenosa, jeringas ni agujas que contengan aluminio. Puede disminuir la actividad antineoplásica.

### 6.3. Periodo de validez

2 años

*Cuando se haya abierto el producto*

Usar inmediatamente. Un solo uso.

*Cuando se haya reconstituido/diluido*

Cuando la reconstitución/dilución se hace bajo condiciones asépticas validadas, y si es necesario, el producto puede conservarse durante 24 horas como máximo (a 2 – 8°C).

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar el envase en el embalaje exterior.

*Dilución:*

El producto puede ser diluido con Glucosa al 5% para Inyección o Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección, a concentraciones de hasta 0,5 mg/ml (500 microgramos/ml).

Cuando se diluya como se ha indicado, las soluciones de carboplatino tienen que ser empleadas en tres horas cuando se almacenen a temperatura ambiente (15 - 25°C) protegidas de la luz o en 24 horas cuando se almacenen a 2 - 8°C si la dilución se hace bajo condiciones asépticas validadas. Debido a que no hay conservantes antimicrobianos en la formulación, se recomienda desechar cualquier solución de carboplatino tres horas después de la dilución si se almacena a temperatura ambiente protegido de la luz o después de 24 horas, si se conserva refrigerada. Este producto es para una sola dosis.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de cristal ámbar, USP tipo I con clorobutilo, cierres grises, cubiertos de teflón negro, y cubiertas de aluminio.

Viales de 5 ml, 15 ml, 45 ml y 60 ml con 10 mg/ml de carboplatino.

Tamaños de los envases:

Viales de 5 ml: se presentan en envases de 1 y 10 viales

Viales de 15 ml: se presentan en envases de 1 y 10 viales

Viales de 45 ml: se presenta en envases de 1 vial

Viales de 60 ml: se presentan en envases de 1 vial

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de usar, debe comprobarse visualmente que la solución para perfusión no contiene partículas.

*Guía para la segura manipulación de agentes antineoplásicos:*

1. Sólo el personal experimentado puede manipular el medicamento.
2. Debe hacerse en un área designada para este uso.
3. Deben emplearse guantes protectores adecuados.
4. Deben tomarse precauciones para evitar que el medicamento entre en contacto accidentalmente con los ojos. En caso de contacto con los ojos, lavar con agua y/o solución salina.
5. La preparación citotóxica no debe ser manipulada por mujeres embarazadas.
6. Deben tomarse cuidados adecuados y precauciones con los materiales de desecho (jeringas, agujas etc) empleados para reconstituir medicamentos citotóxicos. Los materiales sobrantes y desechos corporales pueden ser retirados colocándolos en bolsas dobles de polietileno e incinerando a temperatura de 1000°C. Los desechos líquidos deben ser evacuados con grandes cantidades de agua.

*Dilución:*

7. La superficie de trabajo debe cubrirse con papel absorbente desechable con la cara inferior plástica.
8. Usar equipos Luer-Lock adaptables para todas las jeringas y equipos. Se recomiendan las agujas de gran calibre para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Esto último también puede ser reducido usando una aguja ventilada.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Teva Pharma S.L.U.  
C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta  
28108 Alcobendas, Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

65.108

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

9 de febrero de 1999 / 7 enero 2003/ abril 2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2017