

## **FICHA TÉCNICA**

### **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Carboplatino Aurovitas Spain 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

### **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml de solución contiene 10 mg de Carboplatino (D.O.E).

Un vial de 5,0 ml contiene 50 mg de carboplatino (D.O.E.).

Un vial de 15,0 ml contiene 150 mg de carboplatino (D.O.E.).

Un vial de 45,0 ml contiene 450 mg de carboplatino (D.O.E.).

Para consultar la lista completa de excipientes ver 6.1.

### **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión.

Es una solución transparente incolora a levemente amarillenta libre de partículas extrañas.

### **4. DATOS CLÍNICOS**

#### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

Carboplatino Aurovitas Spain esta indicado en el tratamiento de:

- 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 de carcinoma de vejiga invasivo (estadios B y C de Jewett) y de la enfermedad avanzada, formando parte de regímenes de poliquimioterapia.

#### **4.2. Posología y forma de administración**

Carboplatino Aurovitas Spain debe ser administrado exclusivamente por vía intravenosa, utilizando una solución de carboplatino de 0,5 mg/ml en una solución de glucosa isotónica.

La dosis recomendada de carboplatino en pacientes no tratados previamente y con función renal normal es de 400 mg/m<sup>2</sup>, en perfusión intravenosa única de corta duración (15 a 60 min). (Ver también las fórmulas para el cálculo de la dosificación al final de esta sección). Esta terapia no debe reiniciarse hasta pasadas cuatro semanas después del primer ciclo terapéutico y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea  $\geq 2000$  células/mm<sup>3</sup> y el de plaquetas  $\geq 100000$  células/mm<sup>3</sup>. El tratamiento no debe exceder de 6 ciclos terapéuticos.

Se recomienda una reducción del 20 a 25% de esta dosis inicial en los pacientes con factores de riesgo tales como tratamiento mielosupresor, insuficiencia renal y mal estado general (ECOG-Zubrod 2-4 o Karnofsky inferior a 80).

Para los pacientes de edades superiores a 65 años, puede ser necesario ajustar la dosis, inicialmente o con posterioridad, según su estado físico.

El uso limitado de carboplatino en niños no permite recomendar una dosificación específica.

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.

#### ***Insuficiencia renal:***

La utilización óptima de carboplatino en monoterapia requiere la evaluación regular de los parámetros renales y hematológicos.

Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 60 ml/min tienen un mayor riesgo de mielosupresión grave. La frecuencia de leucopenia, neutropenia y trombocitopenia graves se ha mantenido alrededor del 25% administrando las siguientes dosis recomendadas:

- 250 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa el día 1 en los pacientes con aclaramiento de creatinina basal de 41 - 59 ml/min.
- 200 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa el día 1 en los pacientes con aclaramiento de creatinina basal de 16-40 ml/min.
- No existen datos sobre el uso de carboplatino en pacientes con aclaramiento de creatinina ≤ 15 ml/min que permitan recomendar una pauta de dosificación.

Todas las pautas de dosificación antes mencionadas se aplican al primer ciclo de tratamiento. Los ciclos posteriores deben ajustarse según la tolerancia del paciente y el nivel apropiado de mielosupresión.

#### ***Pacientes pediátricos:***

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

#### ***Tratamiento de combinación:***

La utilización óptima de Carboplatino Aurovitas Spain en combinación con otros agentes mielosupresores requiere ajustes de dosis según el esquema y la pauta de tratamiento adoptados.

#### ***Fórmulas para la determinación de la dosificación:***

Otro método para determinar la dosis inicial de Carboplatino es la utilización de unas fórmulas matemáticas basadas en el estado previo de la función renal del paciente o bien en la función renal y el nadir plaquetario deseado. Estas fórmulas, comparadas con el cálculo empírico de la dosis basado en la superficie corporal, permiten el ajuste debido a la variación de la función renal del paciente antes de recibir el tratamiento lo que de otra forma podría resultar tanto en una dosificación subterapéutica (en pacientes con función renal superior a la esperada) o sobredosificación (en pacientes con insuficiencia renal).

La fórmula propuesta por Calvert calcula la dosificación 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)

$$\text{Dosis (mg)} = (\text{ABC}^*) \times (\text{TFG} + 25)$$

**Nota: con la fórmula de Calvert, la dosis total de Carboplatino se calcula en mg, no en mg/m<sup>2</sup>**

AUC*	Esquema de quimioterapia	Estatus del paciente
5-7 mg/ml x min	Como agente único	Sin tratamiento previo
4 – 6 mg/ml x min	Como agente único	Con tratamiento previo
4 – 6 mg/ml x min	Más ciclofosfamida	Sin tratamiento previo

La fórmula de Egorin es una aproximación para pacientes pretratados intensivamente\*\* que reciben Carboplatino como agente único, cuando se desea alcanzar un determinado nadir de plaquetas.

Dosis (mg/m <sup>2</sup> )					
	Clcr (ml/min)		(recuento plaq. pretrat. – nadir plaq deseado.) x 100 - 17		
0,091 x	-----	x	-----	+	86
	superf. corpor. (m <sup>2</sup> )		recuento plaq. pretratam.		

\*\* Entre los pacientes que se pueden considerar intensivamente pretratados, se encuentran, entre otros, los que han recibido cualquiera de las siguientes terapias: mitomicina-C; una nitrosourea; quimioterapia de combinación con doxorubicina, ciclofosfamida, y cisplatino; quimioterapia con 5 o más agentes diferentes; o radioterapia  $\geq 4.500$  rads en una zona única de 20x20 cm o en más de un campo de tratamiento.

### Dilución y reconstitución

Ver sección 6.6.

### 4.3. Contraindicaciones

Carboplatino Aurovitas Spain está contraindicado en:

- Pacientes con insuficiencia renal severa preexistente (aclaramiento de creatinina  $<20$  ml/min), a menos que, a juicio del médico, los posibles beneficios del tratamiento superen los riesgos
- Durante el embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Pacientes con mielosupresión grave (plaquetas  $<100000/\text{mm}^3$  o leucocitos  $<2000/\text{mm}^3$ )
- Pacientes con localizaciones tumorales sangrantes y otras hemorragias importantes.
- Pacientes con infecciones agudas.
- Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a Carboplatino o a otros compuestos que contengan platino o a manitol.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Advertencias:

Al igual que ocurre con otros medicamentos antineoplásicos citotóxicos, carboplatino Aurovitas Spain debe ser administrado únicamente por médicos con experiencia en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Periódicamente deben realizarse recuentos sanguíneos y pruebas de función hepática y renal. Se interrumpirá el tratamiento si se observan depresiones de la médula ósea o alteraciones de la función hepática o renal.

#### Uso geriátrico

En estudios realizados empleando una terapia de combinación con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes ancianos tratados con carboplatino presentaron mayor probabilidad de desarrollar trombocitopenia severa que los pacientes jóvenes. En estudios con tratamiento único de carboplatino en diferentes tipos de tumor, la incidencia de efectos adversos fue similar entre pacientes jóvenes y ancianos. La función renal en los ancianos a menudo está disminuida, lo que deberá tenerse en cuenta en el momento de determinar la dosis adecuada para el paciente (Ver sección 4.2 Insuficiencia renal).

### Toxicidad hematológica

El efecto mielotóxico de carboplatino es dosis-dependiente. La supresión de la médula ósea es el principal factor dosis limitante. Pueden aparecer leucopenia, trombocitopenia y/o anemia. Por tanto, se requiere la monitorización de los parámetros hematológicos antes de cada ciclo de tratamiento y entre ciclos de tratamiento. En caso de toxicidad durante el tratamiento con carboplatino, los recuentos periódicos de sangre periférica se realizarán hasta recuperar los valores normales. El nadir se alcanza por término medio el día 21 en pacientes tratados con Carboplatino como agente único, y el día 15 en los pacientes en tratamiento con carboplatino en poli quimioterapia. En general, los ciclos sucesivos con carboplatino como agente único no deben iniciarse hasta que los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas alcancen valores normales.

La administración de carboplatino debe retrasarse si el recuento de leucocitos es  $<2000/\text{mm}^3$  y el recuento de plaquetas  $<100000/\text{mm}^3$ . La mielotoxicidad de carboplatino se incrementa por la existencia previa de hipoplasia de médula ósea, la asociación con otros medicamentos mielotóxicos, insuficiencia renal, mal estado general y edad avanzada.

La anemia es frecuente y acumulativa. Con frecuencia se requiere soporte transfusional durante el tratamiento con carboplatino, especialmente en los pacientes que reciben tratamiento prolongado.

La gravedad de la mielosupresión se incrementa en los pacientes que previamente han recibido tratamiento (en especial con cisplatino) y/o con función renal alterada. En estos pacientes debe reducirse la dosis inicial de carboplatino (ver sección 4.2), y monitorizarse cuidadosamente los efectos, mediante recuentos hemáticos periódicos entre los ciclos. El tratamiento 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.

### **Toxicidad neurológica**

A pesar de que rara vez, carboplatino causa efectos neurotóxicos - parestesias, disminución de los reflejos tendinosos profundos o de los efectos ototóxicos, su frecuencia y gravedad aumenta en pacientes  $> 65$  años y/o en pacientes previamente tratados con cisplatino. En estas situaciones se recomienda seguimiento neurológico. La neurotoxicidad previa inducida por cisplatino se ha estabilizado o incluso disminuido en aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben Carboplatino como tratamiento secundario.

En raras ocasiones se han observado alteraciones visuales después de la administración a dosis superiores a las recomendadas en pacientes con insuficiencia renal. Cuando se interrumpe la terapia con estas dosis elevadas, en pocas semanas la visión parece recuperarse totalmente o en gran medida.

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad tal y como sucede con otros derivados de platino. Estas pueden presentarse en pocos minutos después de la administración y deben ser tratadas con las medidas de soporte adecuadas. En pacientes que han sido previamente tratados con derivados de platino se ha producido un incremento del riesgo de reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis (Ver secciones 4.3 y 4.8- reacciones de hipersensibilidad).

Si aparecen reacciones de tipo anafiláctico o anafilactoide, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión y llevar a cabo el tratamiento sintomático apropiado. En estos pacientes está contraindicada la re-administración de carboplatino (ver sección 4.3.) Con las sales de platino se han notificado reacciones cruzadas, a veces mortales.

### **Otros**

A pesar de que carboplatino tiene un potencial nefrotóxico limitado, menos frecuente y grave que el asociado con cisplatino, una enfermedad renal ya existente y el tratamiento concomitante con otros medicamentos con potencial nefrotóxico (aminoglucósidos u otros citostáticos, etc) ha producido episodios de incremento de toxicidad renal y auditiva. Se han comunicado pérdidas significativas de

audición en pacientes pediátricos cuando se administró a dosis superiores a las recomendadas y en combinación con otros agentes ototóxicos. Es necesario un control periódico de la función renal antes y durante del tratamiento. Si aparecen alteraciones graves de las pruebas de función renal o insuficiencia renal grave durante el tratamiento, éste debe interrumpirse. La toxicidad renal no suele ser dosis-limitante ni requiere medidas profilácticas, como hiperhidratación o diuresis forzada.

Dosis elevadas ( $\geq 5$  veces la dosis recomendada como agente único) han producido alteraciones graves de las funciones hepática y renal.

Carboplatino puede producir náuseas y vómitos, que pueden ser más graves en pacientes previamente tratados con derivados de platino (especialmente con cisplatino). Se ha comprobado que la premedicación con antieméticos, así como el incremento del tiempo de administración de carboplatino, reducen la frecuencia e intensidad de estas reacciones adversas.

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

No se recomienda la administración de Carboplatino Aurovitas Spain con otros medicamentos ototóxicos y nefrotóxicos, en especial con antibióticos aminoglucósidos, por el incremento del riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Se administrará con precaución junto con otros medicamentos mielosupresores (ver secciones 4.3 y 4.4), por el incremento de la toxicidad hematológica

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

Carboplatino Aurovitas Spain puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Carboplatino ha demostrado ser embriotóxico y mutagénico, por lo que no debe ser administrado a mujeres embarazadas.

Se deben adoptar medidas para evitar la concepción durante y después del tratamiento con Carboplatino Aurovitas Spain. Esta norma se aplica a los pacientes de ambos sexos. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento deberá advertírsele del peligro potencial del feto. Si los pacientes desean tener hijos después de finalizar el tratamiento se recomienda el consejo genético.

Se desconoce si el carboplatino se excreta en la leche humana. Ya que gran número de medicamentos se excretan en la leche materna, y conocidas las potenciales reacciones adversas graves de carboplatino sobre el lactante, deberá tomarse la decisión de interrumpir el tratamiento con carboplatino o de interrumpir la lactancia, teniendo en cuenta la importancia que el tratamiento tiene para la madre.

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

No se recomienda conducir vehículos o utilizar maquinaria después de la administración del producto.

#### **4.8. Reacciones adversas**

La frecuencia de las reacciones adversas citadas a continuación procede de una base de datos de 1.893 pacientes que recibieron carboplatino como agente único y de la experiencia post-comercialización.

Se ha utilizado la siguiente clasificación según la frecuencia de aparición de reacciones adversas:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  -  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$  -  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

#### *Muy frecuentes:*

- Mielosupresión: es la toxicidad dosis-limitante de Carboplatino.
- Trombocitopenia: en pacientes con valores basales normales, aparece trombocitopenia con recuentos de plaquetas  $<50.000/\text{mm}^3$  en un 25% de los pacientes.
- Neutropenia con valores de granulocitos  $<1.000/\text{mm}^3$  en un 18%.
- Leucopenia con  $<2.000$  leucocitos/ $\text{mm}^3$  en un 14%.

El nadir se alcanza generalmente el día 21 (el día 15 en pacientes en tratamiento con Carboplatino en poliquimioterapia). Hacia el día 28, el 90% de los pacientes recuperan valores de plaquetas  $>100.000/\text{mm}^3$ , el 74% valores de neutrófilos  $>2.000/\text{mm}^3$  y un 67% valores de leucocitos  $>4.000/\text{mm}^3$ .

- Anemia: se observó anemia con hemoglobina  $<11$  g/dl en un 71% de los pacientes con valores basales normales. La incidencia de anemia aumenta con la exposición reiterada a Carboplatino. El 26% de los pacientes recibió soporte transfusional.

#### *Frecuentes:*

- Mielotoxicidad: a pesar de ser reversible y no acumulativa cuando se utiliza carboplatino en monoterapia a las dosis y esquema terapéutico recomendados, ha condicionado la aparición de complicaciones infecciosas y hemorrágicas en un 4% y un 5% de los pacientes tratados con Carboplatino, respectivamente. Estas complicaciones fueron mortales en menos de un 1% de los pacientes.

La mielotoxicidad es más prolongada y grave en pacientes previamente tratados (especialmente si fue con cisplatino), en pacientes con función renal alterada, en pacientes debilitados, en pacientes de edad avanzada y en asociación con otros medicamentos mielotóxicos. Los pacientes con mal estado general presentaron un aumento de leucopenia y trombocitopenia.

La mielosupresión puede exacerbarse por la combinación de Carboplatino con otros compuestos o formas de tratamiento mielosupresores.

#### *Muy raras:*

- Neutropenia febril: durante la experiencia post-comercialización se han comunicado casos de neutropenia febril.

### **Trastornos gastrointestinales:**

#### *Muy frecuentes:*

- Vómitos: aparecen en el 65% de los pacientes, en un tercio son graves, y náuseas en un 15% más. Los pacientes que han sido previamente tratados (especialmente con cisplatino) parecen ser más propensos al vómito. Generalmente, estos efectos desaparecen a las 24 horas del inicio del tratamiento y normalmente, responden, o se pueden prevenir, con la medicación antiemética, como ondasetron y otros antieméticos antiserotoninérgicos. Parece que la administración prolongada de Carboplatino en perfusión continua o a dosis diarias administradas durante 5 días consecutivos puede disminuir la probabilidad de vómitos. La emesis se ve incrementada cuando se administra Carboplatino en combinación con otros agentes emetizantes como cisplatino.

- Dolor gastrointestinal: en un 17% de los pacientes.

*Frecuentes:*

- Diarrea (6%) y estreñimiento (6%).

*Muy raras:*

- Anorexia: durante la experiencia post-comercialización se han comunicado casos de anorexia.

**Trastornos del sistema nervioso:**

*Frecuentes:*

- Neuropatía periférica en un 4% de los pacientes que recibieron Carboplatino (generalmente parestesias y disminución de los reflejos tendinosos profundos). Los pacientes >65 años y los tratados previamente con cisplatino, así como los que recibieron tratamiento prolongado con Carboplatino parecen tener un mayor riesgo. En la mitad de los pacientes que presentan neuropatía periférica previamente inducida por cisplatino, no empeoran su sintomatología durante el tratamiento con Carboplatino.
- Ototoxicidad clínicamente significativa, manifestada por tinnitus y raramente, hipoacusia, y otros trastornos sensoriales, p. ej. trastornos visuales y alteraciones del gusto, sólo afectaron al 1% de los pacientes. Se ha notificado disminución subclínica de la agudeza auditiva consistente en una pérdida de audición de alta frecuencia (4000 – 8000 Hz) en el 15% de los pacientes tratados con carboplatino. En pacientes que han sido tratados previamente con cisplatino, y han desarrollado pérdida de la audición en relación con dicho tratamiento, la deficiencia auditiva puede persistir o empeorar. Un 5% de los pacientes presentaron síntomas neurológicos centrales que parecen estar relacionados con el uso de antieméticos.

La frecuencia global de reacciones adversas neurológicas parece estar aumentada en los pacientes que reciben Carboplatino en combinación. Esto también puede relacionarse con una exposición prolongada al medicamento.

*Muy raras:*

- Hipoacusia.

**Trastornos renales y urinarios:**

*Muy frecuentes:*

- El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser el parámetro más sensible de medida de la función renal en los pacientes que reciben Carboplatino. El 27% de los pacientes que tenían un valor basal  $\geq 60$  ml/min experimentan una reducción del aclaramiento de creatinina durante la terapia con Carboplatino.

El nitrógeno ureico sanguíneo aumenta en un 14% de los pacientes. Habitualmente, esta elevación es leve, y aproximadamente en la mitad de los pacientes, reversible.

Estos cambios, habitualmente son rápidamente reversibles. La frecuencia y gravedad de las manifestaciones nefrotóxicas pueden aumentar en pacientes con insuficiencia renal antes del tratamiento con carboplatino.

*Frecuentes:*

- Creatinemia y uricemia: la creatinina sérica aumenta en un 6% de los pacientes y el ácido úrico en un 5% de ellos. Habitualmente estas elevaciones son leves y, aproximadamente en la mitad de los pacientes, reversibles.

*Raras:*

- Insuficiencia renal: se produce en raras ocasiones cuando Carboplatino se administra a las dosis habituales, a pesar de administrarse sin hidratación con grandes volúmenes ni diuresis forzada.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

*Muy frecuentes:*

- Alteraciones de los electrolitos: en un 29, 20, 22 y 29% de los pacientes, disminuye el sodio, potasio, calcio y magnesio séricos, respectivamente. Por lo general, no se administró suplemento de electrolitos junto con Carboplatino. La quimioterapia en combinación no incrementó la incidencia de estos cambios electrolíticos.

*Muy raras:*

- Se comunicaron casos espontáneos de hiponatremia precoz. Mientras no se clarifique la relación de Carboplatino y otros factores (diuresis, disfunción respiratoria, malignidad, etc.) con la posibilidad de producir hiponatremia, ésta se considerará especialmente en los pacientes que presenten otros factores de riesgo, tales como tratamiento diurético concomitante. La hiponatremia revirtió con la restitución del sodio o la restricción del agua libre.

**Trastornos hepatobiliares:**

*Muy frecuentes:*

- En pacientes con valores basales normales, se ha observado alteración de la función hepática (habitualmente, de leve a moderada), incluyendo elevación de la SGOT en un 15% y de la fosfatasa alcalina en un 24% de los pacientes, que habitualmente vuelve a la normalidad espontáneamente durante el tratamiento.

*Frecuentes:*

- Se ha observado elevación de la bilirrubina total en un 5% de los pacientes.

Estas modificaciones son generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes.

*Raras:*

- En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy elevadas de Carboplatino y trasplante autólogo de médula ósea, aparecieron graves alteraciones de las pruebas de función hepática.

**Trastornos del sistema inmunológico:**

*Frecuentes:*

- Hipersensibilidad: Pueden aparecer reacciones de tipo anafiláctico o anafilactoide, algunas veces mortales, y más frecuentemente durante la perfusión: edema facial, disnea, taquicardia, hipotensión, urticaria, shock anafiláctico, broncoespasmo). Las reacciones de hipersensibilidad han sido tratadas con éxito con la terapia estándar a base de epinefrina, corticoesteroides y antihistamínicos.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**

*Frecuentes:*



- Han aparecido efectos indeseables respiratorios, cardiovasculares, mucocutáneos, genitourinarios y musculoesqueléticos en un 5% o menos de los pacientes.

- Astenia (8%) y alopecia (3%). Su frecuencia fue mayor en pacientes que recibieron Carboplatino en combinación.

- Fiebre, escalofríos.

*Poco frecuentes:*

- En menos del 1% de los pacientes se produjo la muerte por episodios cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolismo, accidente cerebrovascular); no está claro si ello está relacionado con la quimioterapia o con las enfermedades concomitantes.

*Muy raras:*

- Las reacciones que se producen en el lugar de la inyección incluyen enrojecimiento, tumefacción y dolor, según los estudios de seguimiento posteriores a la comercialización. También se han comunicado casos de necrosis asociada con la extravasación.

- Se ha comunicado la aparición de tumores secundarios con la terapia de combinación; sin embargo, no está clara la relación con carboplatino.

- Durante la experiencia post-comercialización se han comunicado casos de hipertensión.

En raras ocasiones, se presentó síndrome urémico-hemolítico. Tras la comercialización, se han comunicado casos de malestar general, deshidratación y estomatitis.

#### **4.9. Sobredosis**

No existe antídoto conocido para la sobredosificación por carboplatino. Cabe esperar que las primeras complicaciones derivadas de la sobredosificación estén relacionadas con la mielosupresión, así como con la alteración de las funciones hepática y renal. Se ha relacionado la administración de dosis superiores a las recomendadas de Carboplatino con pérdida de visión (ver sección 4.4).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros citostáticos derivados del platino. Código ATC: L01XA02

Carboplatino es un complejo coordinado del platino con propiedades antineoplásicas. Sus propiedades bioquímicas son similares a las del cisplatino, y por lo tanto su mecanismo de acción produce fundamentalmente enlaces cruzados en las cadenas de ADN.

Carboplatino sufre un proceso de activación mediante hidrólisis. La forma activa reacciona con los ácidos nucleicos, dando lugar a la formación de enlaces cruzados intra e intercatenarios dentro de la molécula de ADN mediante un proceso de alquilación. Como consecuencia, inhibe la síntesis de ADN y, a continuación, el ARN y la síntesis de proteínas de la célula. Debido a que la formación de la forma activa y su unión al ADN es relativamente lenta, el producto es menos agresivo que el cisplatino. La toxicidad, sobre todo la toxicidad renal, es menos grave que la asociada con cisplatino.

Pacientes pediátricos:

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

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

En pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  ml/min tras la perfusión intravenosa de 300 a 500 mg/m<sup>2</sup> de carboplatino, las concentraciones plasmáticas de carboplatino inalterado, disminuyen siguiendo una curva bifásica con una media de  $t_{1/2}$  alfa y beta de 1,6 h y 3,0 h, respectivamente. El aclaramiento corporal total, el volumen aparente de distribución y el tiempo medio de permanencia de carboplatino son 73 ml/min, 16 l y 3,5 h, respectivamente. El valor de  $C_{max}$  y el del AUC se incrementan linealmente en relación con la dosis. Por lo tanto, en el rango de dosis estudiado, carboplatino muestra una farmacocinética lineal dosis-independiente en los pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  ml/min.

No están presentes en el plasma cantidades significativas de sustancias libres ultrafiltrables que contengan platino y que no sean carboplatino; sin embargo, el platino liberado del carboplatino se une a las proteínas plasmáticas de forma irreversible y se elimina lentamente con una vida media mínima de 5 días.

La principal vía de eliminación de carboplatino es la excreción renal. Los pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  ml/min, excretan el 70% de la dosis de carboplatino en la orina, la mayor parte en un periodo aproximado de 12 a 16 h. Todo el platino de la orina de 24 h es Carboplatino, y sólo se elimina del 3 al 5% de la dosis entre las 24 y 96 horas.

En los pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/minuto, tanto el aclaramiento renal como el aclaramiento corporal total de carboplatino, disminuyen con la disminución del aclaramiento de creatinina. Por lo tanto, las dosis de Carboplatino deben reducirse en pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/minuto (Ver Posología y forma de administración). No se dispone de datos suficientes para determinar si existe excreción biliar o intestinal.

En pacientes pediátricos se ha notificado que el aclaramiento de carboplatino varía de 3 a 4 veces. En cuanto a los pacientes adultos, los datos bibliográficos sugieren que la función renal puede contribuir a la variación en el aclaramiento de carboplatino.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de carboplatino, pero los compuestos con mecanismo de acción y mutagenicidad similares han resultado carcinogénicos. Carboplatino ha demostrado ser mutagénico tanto *in vitro* como *in vivo*. Carboplatino puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 4.6).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2. Incompatibilidades**

No deben emplearse agujas o sets intravenosos con piezas hechas de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino. El aluminio reacciona con el carboplatino formando precipitados y/o produciendo pérdida de potencia.

### **6.3. Período de validez**

*Antes de la dilución:* 3 años.

*Tras la dilución:*

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida en una solución de glucosa al 5% o en una solución de cloruro sódico al 0,9% tras 8 horas a temperatura no superior a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. En caso de no ser usado inmediatamente, los tiempos de almacenamiento y las condiciones anteriores a su uso son responsabilidad del usuario, a menos que la reconstitución/dilución se lleve a cabo en un lugar controlado y bajo condiciones asépticas validadas.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2-8°C), en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Después de diluir, conservar entre 15-25°C durante un periodo nunca superior a 8 horas.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase.**

Viales de vidrio ámbar tipo I, con tapón de teflón de color gris y cierre tipo flip-off. Viales de vidrio incoloro de boro silicatado tipo I, con tapón de goma de bromobutilo tipo y cápsula metálica con disco de polipropileno I

Envase con 1 vial de 5 ml.

Envase con 1 vial de 15 ml.

Envase con 1 vial de 45 ml.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación e instrucciones para la preparación antes de la utilización**

Este producto es para un solo uso.

Las diferentes dosis de Carboplatino Aurovitas Spain pueden administrarse directamente a una concentración de 10 mg/ml como derivación de una perfusión de solución de glucosa al 5%. También pueden diluirse antes de su administración con una solución de glucosa al 5% hasta una concentración mínima de 0,5 mg/ml. En cualquier caso, después de la perfusión de Carboplatino Aurovitas Spain se recomienda lavar la vena con una solución de glucosa al 5%.

En caso de extravasación, la administración se interrumpirá inmediatamente.

#### **Reconstitución**

El producto puede ser diluido con glucosa 50 mg/ml (5%) solución para perfusión o con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para perfusión, a concentraciones de 0,5 mg/ml (500 microgramos/ml) hasta 2 mg/ml. Para estabilidad tras la dilución ver sección 6.3.

### **GUÍA PARA LA MANIPULACIÓN SEGURA 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 deben ser desechados según los requerimientos locales.

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.

Se deben seguir los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos.

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

AUROVITAS SPAIN, S.A.U.  
Avda. de Burgos, 16-D, 5ª planta  
28036- Madrid  
España

#### **8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

69.463

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

Diciembre 2007

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

Octubre 2010