

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carboplatino Accord 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 5 ml contiene 50 mg de carboplatino.

Cada vial de 15 ml contiene 150 mg de carboplatino.

Cada vial de 45 ml contiene 450 mg de carboplatino.

Cada vial de 60 ml contiene 600 mg de carboplatino.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido y libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carboplatino está indicado en adultos para el tratamiento de:

1. Carcinoma ovárico avanzado de origen epitelial como:

(a) tratamiento de primera línea

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

2. Carcinoma microcítico de pulmón.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

La dosis recomendada de carboplatino en pacientes adultos no tratados previamente y con función renal normal, es decir, con un aclaramiento de creatinina > 60 ml/min, es de 400 mg/m² como dosis intravenosa única a corto plazo administrada mediante una perfusión de entre 15 y 60 minutos de duración. Alternativamente, se puede usar la fórmula de Calvert indicada abajo para determinar la dosis:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{objetivo AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{FG ml/min} + 25]$$

Dosis (mg) = objetivo AUC (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25]		
Objetivo AUC	Quimioterapia programada	Estado del tratamiento del paciente
5-7 mg/ml·min	Carboplatino como fármaco individual	Previamente no tratado
4-6 mg/ml·min	Carboplatino como fármaco individual	Previamente no tratado

4-6 mg/ml·min	Carboplatino más ciclofosfamida	Previamente no tratado
---------------	---------------------------------	------------------------

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

El tratamiento no debe repetirse hasta que hayan transcurrido 4 semanas desde la última administración de carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos de 2.000 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea por lo menos de 100.000 células/mm³.

La dosis inicial debe reducirse en un 20%-25% en pacientes con factores de riesgo tales como tratamiento mielosupresor previo y estado funcional bajo (ECOG-Zubrod de 2-4 o Karnofsky inferior a 80).

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

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.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de carboplatino deberá ser reducida (ver fórmula de Calvert) y nadires hematológicos y renales monitorizados.

Los pacientes que presentan valores de aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min tienen un mayor riesgo de desarrollar mielosupresión grave. La frecuencia de una leucopenia, neutropenia o trombocitopenia se ha mantenido hasta un 25% con las dosis recomendadas a continuación:

Aclaramiento de creatina basal	Dosis inicial (Día 1)
41-59 ml/min	250 mg/m ² I.V.
16-40 ml/min	200 mg/m ² I.V.

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.

Tratamiento combinado:

El uso óptimo del carboplatino en combinación con otros fármacos mielosupresores requiere ajustes de la dosis según el régimen y pauta de tratamiento adoptados.

Pacientes de edad avanzada:

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

Población pediátrica:

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

Dilución y reconstitución:

El producto tiene que ser diluido antes de iniciar la perfusión, ver sección 6.6.

Forma de administración

Carboplatino solo se debe usar por vía intravenosa.

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

4.3. Contraindicaciones

El carboplatino está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con mielosupresión grave.
- Pacientes con 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.
- Pacientes con tumores sangrantes
- Uso concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5)
- Pacientes con antecedentes de reacción alérgica severa a otros compuestos que contienen platino.

El ajuste de la dosis permite el uso en presencia de insuficiencia renal leve. (ver sección 4.2).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El carboplatino solo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico cualificado que tenga la experiencia en el manejo de agentes quimioterápicos. Las instalaciones de diagnóstico y tratamiento deben ser fácilmente accesibles para el manejo del tratamiento y las posibles complicaciones.

Se debe monitorizar estrechamente los recuentos de sangre periférica, los chequeos neurológicos, las pruebas de función renal y hepática. El recuento sanguíneo deberá realizarse antes del inicio del tratamiento con carboplatino y después, en intervalos semanales. El medicamento debe suspenderse si se observa una depresión anormal de la médula ósea o una función renal o hepática anormal.

En general, los ciclos de carboplatino no deben repetirse con más frecuencia que cada 4 semanas para asegurar que el nadir en los recuentos sanguíneos haya ocurrido y que haya habido una recuperación a un nivel satisfactorio.

Es probable que la aparición, la gravedad y la prolongación de la toxicidad sean mayores en los pacientes que han recibido tratamiento previo extenso con el medicamento para la enfermedad o con cisplatino, tienen un estado funcional deficiente y edad avanzada. Los parámetros de la función renal deberán ser evaluados antes de, durante y después del tratamiento con carboplatino.

Toxicidad hematológica:

La leucopenia, neutropenia y trombocitopenia son dosis dependientes y dosis limitantes. Se deberá monitorizar el recuento de sangre periférica durante el tratamiento con carboplatino. Esto permitirá monitorizar la toxicidad y ayudará a determinar el nadir y la recuperación de los parámetros hematológicos, y ayudará en los posteriores ajustes de dosis. La mediana del día del nadir es el día 21 en pacientes que reciben carboplatino como agente único y en el día 15 en pacientes que reciben carboplatino en combinación con otros agentes quimioterápicos. En general, ciclos intermitentes únicos de carboplatino no deben repetirse hasta que los niveles de leucocitos, neutrofilos y plaquetas regresen a los valores normales. Si los niveles de neutrófilos caen por debajo de 2.000 células/mm³ o las plaquetas son inferiores a 100.000 células/mm³, se debe considerar la posibilidad de posponer el tratamiento con carboplatino hasta que sea evidente la recuperación de la médula ósea. Esta recuperación generalmente tarda entre 5 y 6 semanas. Es posible que se necesiten transfusiones y se recomienda reducción de dosis en tratamientos posteriores.

Los pacientes con una mielosupresión severa y persistente tienen un mayor riesgo de complicaciones infecciosas incluyendo desenlaces fatales (ver sección 4.8). Si ocurre cualquiera de estos acontecimientos, carboplatino será interrumpido y se deberá considerar una modificación o suspensión de la dosis.

La mielosupresión resultante del tratamiento con carboplatino está estrechamente relacionada con el aclaramiento renal del medicamento. Por tanto, en pacientes con función renal anormal o que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos nefrotóxicos, la mielosupresión, especialmente trombocitopenia, puede ser más intensa y prolongada. Las dosis inicial de carboplatino, en estos grupos de pacientes, se deberá reducir adecuadamente (ver sección 4.2) y los efectos monitorizados cuidadosamente mediante recuentos sanguíneos frecuentes entre ciclos.

Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los de la quimioterapia concomitante. El tratamiento combinado con otros fármacos mielosupresores puede requerir la modificación de la dosis/programación para minimizar los efectos aditivos.

La anemia es frecuente y acumulativa, no obstante raramente requiere transfusión.

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

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)

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

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

Al igual que con otros medicamentos a base de platino, pueden producirse reacciones alérgicas que aparecen con mayor frecuencia durante la administración y que requieren la interrupción de la perfusión. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente y en tales casos debe iniciarse un tratamiento sintomático adecuado (incluyendo antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides). Se han notificado reacciones cruzadas, a veces mortales, con todos los compuestos de platino (ver secciones 4.3 y 4.8).

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arteriospasmio coronario alérgico agudo que puede dar lugar a infarto de miocardio, ver sección 4.8).

Toxicidad renal

Durante el tratamiento con carboplatino puede producirse un deterioro de la función renal.

La incidencia y gravedad de la nefrotoxicidad puede aumentar en pacientes que presentan insuficiencia renal antes del tratamiento con carboplatino. No está claro si un programa de hidratación apropiado podría superar tal efecto, pero se requiere reducción o suspensión de la dosis en presencia de alteraciones graves en las pruebas de función renal. La alteración de la función renal también es más probable en pacientes que han sufrido nefrotoxicidad previa como consecuencia del tratamiento con cisplatino.

Enfermedad hepática veno-oclusiva

Se han notificado casos de enfermedad hepática veno-oclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de los cuales fueron fatales. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de función hepática anormal o hipertensión portal, que no resulten obviamente 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 quimioterápicos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a agentes citotóxicos, deben ser monitorizados de cerca y se debe tomar las precauciones adecuadas.

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 debe llevar a cabo 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.

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) y 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).

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 severa 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.

Funciones auditivas

Se han notificado defectos auditivos durante el tratamiento con carboplatino. La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños y es más probable que se observe en pacientes tratados previamente con cisplatino. Se debe considerar la realización de audiogramas.

Se han notificado casos de pérdida de audición con inicio tardío en pacientes pediátricos. Se recomienda un seguimiento audiométrico a largo plazo en esta población.

Otros

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 reciben carboplatino. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

No se debe utilizar equipos que contienen aluminio durante la preparación y administración de carboplatino (ver la sección 4.5).

No se ha estudiado la carcinogenicidad del carboplatino, pero se han descrito propiedades carcinogénicas de compuestos con mecanismos similares y mutagenicidad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El carboplatino puede interactuar con el aluminio formando un precipitado negro. En la preparación o administración del carboplatino no deben usarse agujas, jeringas, catéteres o equipos intravenosos que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino.

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 posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, puede requerir aumentar la frecuencia del control de la monitorización del INR, si se trata al paciente con anticoagulantes orales.

Uso concomitante contraindicado

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad mortal generalizada (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 potenciada o pérdida de eficacia del medicamento citotóxico (debido al aumento del metabolismo hepático por fenitoína).

Uso concomitante a tener en cuenta

- Ciclosporina (y por extrapolación tacrolimus y sirolimus): Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

- Tratamiento concomitante con medicamentos nefrotóxicos /u ototóxicos como antibióticos aminoglicosidos, vancomicina capreomicina y diuréticos pueden aumentar la toxicidad, particularmente en paciente con insuficiencia renal, debido a cambios inducidos por carboplatino en el aclaramiento renal.

- Diuréticos del asa: el uso concomitante de carboplatino con diuréticos del asa debería ser abordado con precaución debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulada.

El tratamiento combinado con otros agentes mielosupresores puede requerir cambios de dosis o reprogramación de las dosis para minimizar los efectos mielosupresores Aditivos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciban carboplatino y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carboplatino y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

A los hombres en edad sexualmente madura tratados con carboplatino se les aconseja utilizar medidas anticonceptivas eficaces y no engendrar un hijo durante el tratamiento y hasta 3 meses después.

Embarazo

No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. Se sospecha que el carboplatino causa defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo (ver sección 5.3). Tanto los hombres

como las mujeres que reciban carboplatino deben ser informados del riesgo potencial de efectos adversos sobre la reproducción (ver sección 5.3). Carboplatino no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera el tratamiento con carboplatino.

Lactancia

Carboplatino y sus metabolitos activos han sido identificados en la leche materna de madres tratadas. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis o debe interrumpirse el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

La fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con carboplatino. Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento para la preservación de la fertilidad antes del tratamiento con carboplatino.

Puede aparecer supresión gonadal resultante en amenorrea o azoospermia en pacientes que reciben terapia antineoplásica y debe advertirse de esta posibilidad a los pacientes que reciben carboplatino. 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.

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 por grupos y sistemas MedDRA, término preferente y la frecuencia utilizando las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($> 1/10$):

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$),

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

Clasificación por grupos y sistemas	Frecuencia	Término MedDRA
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	No conocida	Tumor maligno secundario relacionado con el 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*

Clasificación por grupos y sistemas	Frecuencia	Término MedDRA
	No conocida	Insuficiencia de médula ósea, neutropenia febril, síndrome hemolítico-urémico (SHU), anemia hemolítica ^{a,**}
Trastornos del sistema inmunológico ^a	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide
	Raras	Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición ^a	No conocida	Deshidratación, anorexia, síndrome de lisis tumoral, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica ^a , parestesia ^a , disminución de los reflejos osteotendinosos ^a , trastorno sensitivo ^a , disgeusia
	No conocida	Accidente cerebrovascular ^{**} , Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) ^a , encefalopatía
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastorno visual ^a , (incluyendo casos raros de pérdida de visión)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Ototoxicidad
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Trastorno cardiovascular [*]
	No conocida	Insuficiencia cardiaca [*] , síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica)
Trastornos vasculares	No conocida	Embolismo [*] , hipertensión, hipotensión
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Enfermedad venooclusiva ^{**a}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediástínicos	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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, trastornos de la piel
	Raras	Dermatitis exfoliativa
	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,

Clasificación por grupos y sistemas	Frecuencia	Término MedDRA
		aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico en sangre

* Fatal en <1%, acontecimientos cardiovasculares fatales en <1% incluida insuficiencia cardiaca, embolismo y accidente cerebrovascular combinado.

** Incluyendo acontecimientos fatales.

^a Ver sección 4.4

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/mm³ en el 25% de los pacientes, neutropenia con recuentos de granulocitos inferiores a 1.000/mm³ en el 18% de los pacientes y leucopenia con recuentos de leucocitos inferiores a 2.000/mm³ 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.

La mielosupresión puede ser más intensa y prolongada en pacientes con trastorno de la función renal, tratamiento intenso previo, estado funcional bajo y edad por encima de los 65 años.

Con las dosis máximas toleradas de carboplatino administrado como fármaco individual, aparece trombocitopenia, con recuentos mínimos de plaquetas inferiores a 50 x 10⁹/l, en alrededor de un tercio de los pacientes. El nadir suele observarse entre los días 14 y 21, con recuperación en el plazo de 35 días desde el comienzo del tratamiento.

También se ha observado leucopenia en alrededor del 20% de los pacientes, pero su recuperación desde el día del nadir(día 14-28) puede ser más lenta y normalmente ocurre en el plazo de 42 días desde el comienzo del tratamiento. La neutropenia con recuentos de granulocitos inferiores a 1 x 10⁹/l ocurre en alrededor de una quinta parte de los pacientes. Se han observado valores de hemoglobina inferiores a 9,5 mg/100 ml en el 48% de los pacientes con valores iniciales normales.

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

Se han notificado neoplasias agudas secundarias después de tratamientos cistostáticos combinados que contienen carboplatino.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Fibrosis pulmonar manifestada por opresión torácica y disnea. A tener en cuenta si se descarta un estado de hipersensibilidad pulmonar (ver Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración más abajo).

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 retardarse de 6 a 12 horas después de la administración de carboplatino, pueden ser rápidamente controladas y evitadas con medicamentos antieméticos y desaparecen en 24 horas.

Las otras molestias gastrointestinales correspondieron a dolor en el 8% de los pacientes, diarrea y estreñimiento en el 6% de los pacientes. También se han comunicado calambres.

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 (es decir alteraciones visuales y modificaciones del gusto) 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. Las parestesias presentes anteriores al tratamiento, especialmente si están causados por cisplatino, pueden persistir o empeorar durante el tratamiento con carboplatino (ver sección 4.4).

Trastornos oculares

Las alteraciones visuales, incluyendo pérdida de visión, se asocian normalmente al tratamiento con altas dosis en pacientes con alteraciones renales.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy frecuentes:

Se ha notificado disminución subclínica de la agudeza auditiva en el rango de frecuencias altas (4000-8000 Hz) determinada por audiograma, en el 15% de pacientes tratados con carboplatino. Se han reportado casos muy raros de hipoacusia.

Frecuentes:

Se ha notificado tinnitus frecuentemente. La pérdida de audición como resultado del tratamiento con cisplatino puede dar lugar a síntomas persistentes o que empeoran.

A dosis superiores a las recomendadas, en combinación con otros agentes ototóxicos, se ha notificado pérdida auditiva clínicamente significativa en pacientes pediátricos cuando se administró carboplatino.

Trastornos hepatobiliares

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 y fulminante después de la administración de dosis altas de carboplatino.

Muy frecuentes: El nivel de fosfatasa alcalina aumenta con mayor frecuencia que SGOT, SGPT o bilirrubina total. La mayoría de estas alteraciones remiten espontáneamente durante el curso del tratamiento.

Raras: Se ha notificado insuficiencia hepática grave (incluyendo necrosis hepática aguda) después de la administración de dosis de carboplatino superiores a las recomendadas.

Trastornos renales y urinarios

Cuando se administra a dosis normales, el desarrollo de función renal anormal ha sido poco frecuente 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 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.

La insuficiencia renal es más probable en pacientes que han tenido nefrotoxicidad previa como resultado del tratamiento con cisplatino.

Muy frecuentes: La toxicidad renal no suele ser limitante de la dosis en pacientes que reciben carboplatino, ni requiere medidas preventivas como un gran volumen de hidratación con fluidos o diuresis forzada.

Frecuentes: Insuficiencia renal, definida como una disminución del aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min.

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.

Se han reportado casos de fiebre sin causa aparente.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han reportado casos de erupción eritematosa, fiebre y prurito. Estas reacciones son similares a las observadas después del tratamiento con cisplatino, pero en algunos casos no hubo reacción cruzada.

Investigaciones:

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 cardiacos

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Se han comunicado casos de reacción en el lugar de la inyección (ardor, dolor, enrojecimiento, hinchazón, urticaria y necrosis en relación con la extravasación).

Ocasionalmente se ha observado fiebre, escalofríos y mucositis.

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 han producidos casos de sobredosis durante los ensayos clínicos.

Síntomas

Los síntomas pueden incluir mielosupresión, insuficiencia hepática, renal y auditiva. Se han reportado casos de pacientes que se sentían extremadamente enfermos con diarrea y alopecia con dosis de hasta 1.600 mg/m². El uso de dosis superiores de carboplatino a las recomendadas han sido asociadas a pérdida de la visión (ver sección 4.4)

Manejo

No se conoce un antídoto para la sobredosis de carboplatino. Sin embargo, si es preciso, el paciente puede necesitar tratamiento de soporte relacionado con la mielosupresión, la insuficiencia hepática, renal y auditiva.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino.

Código ATC: L01X A02

Carboplatino como el cisplatino, se une al ADN para producir enlaces cruzados ínter e intracatenarios en las células expuestas al carboplatino. La reactividad del ADN se ha relacionado con la citotoxicidad.

Población pediátrica:

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración de carboplatino en seres humanos, existen relaciones lineales entre la dosis y las concentraciones plasmáticas de platino ultrafiltrable total y libre. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del platino total también muestra una relación lineal con la dosis cuando el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min.

La administración de dosis repetidas durante cuatro días consecutivos no produjo acumulación de platino en plasma.

Absorción

Después de una perfusión de 1 hora (20 - 520 mg / m²) los niveles plasmáticos de platino total y platino libre (ultrafiltrable) disminuyen de forma bifásica siguiendo una cinética de primer orden.. Para el platino libre la semivida de la fase inicial (t alfa) es aproximadamente de 90 minutos y la semivida de la última fase (t beta) es de aproximadamente 6 horas. Todo el platino libre se encuentra en forma de carboplatino en las 4 horas posteriores a la administración..

Distribución

La unión de carboplatino a proteínas alcanza del 85% al 89% durante las 24 horas después de la administración, si bien durante las primeras 4 horas, sólo hasta el 29% de la dosis está unida a proteínas.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar ajustes de la dosificación debido a la alteración de la farmacocinética de carboplatino.

Eliminación

Carboplatino se excreta principalmente en la orina, con recuperación de aproximadamente 65% del platino administrado a las 24 horas. La mayor parte del medicamento se excretó en las primeras 6 horas. Aproximadamente el 32% de la dosis tomada de carboplatino se excreta inalterada.

Se ha notificado que la eliminación del carboplatino varía de 3 a 4 veces en pacientes pediátricos. Para los pacientes adultos, la bibliografía sugiere que la función renal puede contribuir a la variación en la eliminación del carboplatino.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El carboplatino ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno en ratas (ver sección 4.6). 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6.

El carboplatino puede reaccionar con el aluminio formando un precipitado negro. En la preparación o administración del carboplatino no deben usarse agujas, jeringas, catéteres o equipos intravenosos que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino. La precipitación puede provocar una reducción de la actividad antineoplásica (ver sección 4.5).

6.3. Periodo de validez

Antes de su apertura:

2 años.

Después de la dilución

En uso: La estabilidad fisicoquímica en condiciones de uso ha sido demostrada durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 30 horas a 2-8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en condiciones de uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario y por lo general no serán más de 24 horas a 2-8°C, salvo cuando la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No refrigerar o congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El carboplatino se suministra en un vial tubular de vidrio ámbar de tipo I de 5 ml/ 15 ml/ 50 ml y 100 ml que contiene 5 ml/ 15 ml/ 45 ml y 60 ml de concentrado para solución, respectivamente. Los viales están cerrados con un tapón gris de caucho de clorobutilo o siliconizado con un sello de aluminio de tipo desprendible.

1 vial de vidrio en una caja individual

Vial de 5 ml, que contiene 50 mg de carboplatino, 10 mg/ml.

Vial de 15 ml, que contiene 150 mg de carboplatino, 10 mg/ml.

Vial de 45 ml, que contiene 450 mg de carboplatino, 10 mg/ml.

Vial de 60 ml, que contiene 600 mg de carboplatino, 10 mg/ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este producto es sólo para dosis individuales.

Contaminación

En caso de contacto del carboplatino con los ojos o la piel, lavar la zona afectada con agua abundante o solución salina normal. Puede utilizarse una crema suave para tratar el picor transitorio de la piel. Se debe solicitar atención médica si los ojos están afectados.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Dilución

El producto debe diluirse antes de la perfusión, con solución de dextrosa al 5% (50 mg/ml) o con solución de cloruro sódico al 0,9% (9 mg/ml), para alcanzar concentraciones tan bajas como 0,5 mg/ml.

Orientaciones para la manipulación segura de agentes antineoplásicos:

1. El carboplatino sólo debe ser preparado para su administración por profesionales que hayan sido formados en el empleo seguro de agentes quimioterápicos.
2. Esto se realizará en una zona designada.
3. Se utilizarán guantes protectores adecuados.
4. Se deben tomar precauciones para evitar que el fármaco entre en contacto con los ojos accidentalmente. En caso de contacto con los ojos, lavar con agua y/o solución salina.
5. El preparado citotóxico no debe ser manipulado por empleadas embarazadas.
6. Se debe tener cuidado y tomar las precauciones adecuadas en la eliminación de los materiales (jeringas, agujas, etc.) usados para reconstituir fármacos citotóxicos. Los materiales sobrantes y desechos corporales pueden ser eliminados colocándolos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a una temperatura de 1.000°C. Los desechos líquidos pueden ser eliminados enjuagándolos con abundante cantidad de agua.
7. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente con forro de plástico desechable.
8. Se utilizarán accesorios con cierre tipo *Luer-Lock* en las jeringas y el resto de materiales. Se recomienda el uso de agujas de gran calibre para reducir la presión y la posible formación de aerosoles. Estos últimos también pueden ser reducidos usando una aguja con ventilación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6^a planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70707

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

Abril 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2024