

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carboplatino Kabi 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, incolora y libre de partículas.

pH entre 5,0 y 7,0.

Osmolalidad: 200 - 300 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carboplatino está indicado para el tratamiento de:

1. Carcinoma ovárico avanzado de origen epitelial como:
 - Tratamiento de primera línea
 - Tratamiento de segunda línea, después del fracaso de otros tratamientos.
2. Carcinoma microcítico de pulmón.

4.2. Posología y forma de administración

Posología y administración:

El carboplatino sólo se debe usar por vía intravenosa. 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:

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

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 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. La fórmula de Calvert no debe ser empleada en pacientes que han recibido previamente tratamiento intenso**.

**Se considerará que los pacientes han recibido previamente un tratamiento intenso si han sido tratados con cualquiera de los siguientes regímenes:

- Mitomicina C
- Nitrosurea
- Tratamiento combinado con doxorubicina/ciclofosfamida/cisplatino,
- Tratamiento combinado con 5 o más agentes,
- Radioterapia ≥ 4.500 rad, enfocada en un campo de 20 x 20 cm o en más de un campo de tratamiento.

El tratamiento con carboplatino se suspenderá en el caso de un tumor resistente, enfermedad progresiva y/o aparición de efectos adversos intolerables.

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.

Se recomienda la reducción de la dosis inicial en un 20%-25% en aquellos pacientes que presenten 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 nivel hematológico mínimo mediante hemogramas semanales durante las sesiones iniciales de tratamiento con carboplatino para el futuro ajuste de la dosis.

No se deben utilizar para la preparación o administración, agujas o equipos de perfusión intravenosa que contengan partículas de aluminio que pudieran entrar en contacto con carboplatino inyectable. El aluminio reacciona con carboplatino inyectable produciendo la formación de un precipitado y/o pérdida de potencia. Para la preparación y administración de este medicamento deben seguirse las medidas de seguridad para sustancias peligrosas. La preparación debe realizarla personal formado en el uso seguro que lleve guantes protectores, máscara y ropas protectoras.

Insuficiencia renal:

Los pacientes que presentan valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 60 ml/min tienen un mayor riesgo de mielosupresión grave.

La frecuencia de leucopenia grave, neutropenia o trombocitopenia se ha mantenido alrededor del 25% con las siguientes recomendaciones de dosis:

<u>Aclaramiento de creatinina inicial</u>	Dosis inicial (Día 1)
41 – 59 ml/min	250mg/m ² I.V.
16 - 40 ml/min	200mg/m ² I.V

No existen datos suficientes sobre el uso de carboplatino inyectable en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o inferior que permitan recomendar el tratamiento.

Todas las recomendaciones posológicas de arriba se refieren al inicio del tratamiento. Las dosis subsiguientes deben ajustarse según la tolerancia del paciente y un 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 de más de 65 años de edad es necesario el ajuste de la posología en la primera dosis y dosis subsiguientes, dependiendo del estado físico del paciente y de su función renal.

Población pediátrica:

No hay datos suficientes para establecer una recomendación posológica en la población pediátrica.

Forma de administración

Carboplatino debe administrarse únicamente por vía intravenosa.

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

Para la preparación y administración de este medicamento deben seguirse las medidas de seguridad para sustancias peligrosas. La preparación debe realizarla personal formado en el uso seguro que lleve guantes protectores, máscara y ropas protectoras.

4.3. Contraindicaciones

El carboplatino está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a otros compuestos que contienen platino
- Mielosupresión grave
- Tumores sangrantes
- Insuficiencia renal grave preexistente (con aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml por minuto) a no ser que, en la opinión del médico y del paciente, los posibles beneficios del tratamiento superen los riesgos.
- Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5.)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

El carboplatino debe ser administrado bajo la supervisión de un médico cualificado experto en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Se deben realizar recuentos de células sanguíneas y controles de la función renal y hepática de forma regular, y se debe interrumpir el tratamiento en caso de observar una depresión anormal de la función de la médula ósea, el hígado o el riñón.

Las instalaciones diagnósticas y de tratamiento deben estar preparadas para la administración del tratamiento y sus posibles complicaciones.

Toxicidad hematológica

En circunstancias normales las sesiones de perfusión de carboplatino no deben repetirse más de una vez al mes.

La leucopenia, la neutropenia y la trombocitopenia dependen de la dosis y son limitantes de la dosis. Se deben controlar periódicamente los hemogramas de sangre periférica durante el tratamiento con carboplatino y, en casos de toxicidad, hasta que se consiga la recuperación. La mediana para el recuento hematológico mínimo es el día 21 en pacientes que reciben de carboplatino en monoterapia, y el día 15 en pacientes que reciben carboplatino en combinación con otros agentes quimioterápicos.

En general, no deben repetirse las administraciones únicas intermitentes de carboplatino hasta que el recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas vuelva a la normalidad. 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 anemia ocurre con frecuencia y puede ser acumulativa, aunque solo en raras ocasiones requiere transfusión.

Síndrome urémico hemolítico (SUH)

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un efecto secundario potencialmente mortal. El carboplatino se debe interrumpir ante los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, tales como un descenso rápido de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno uréico sanguíneo o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible con la interrupción del tratamiento y puede requerirse diálisis.

La gravedad de la mielosupresión es mayor en pacientes previamente tratados (en particular, con cisplatino) y/o con función renal alterada. Las dosis iniciales de carboplatino en este grupo de pacientes deben reducirse adecuadamente (ver sección 4.2) y los efectos deben controlarse cuidadosamente mediante controles hematológicos frecuentes entre ciclos.

El tratamiento con carboplatino en combinación con otros tratamientos mielosupresores se debe planificar muy cuidadosamente respetando las dosis y el tiempo con el fin de minimizar los efectos acumulativos.

Puede ser necesario un tratamiento de soporte con transfusión en pacientes que sufren mielosupresión grave.

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

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

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 efectos, la administración de carboplatino se debe interrumpir y se debe considerar una modificación o interrupción de la dosis.

Insuficiencia hepática y/o renal

Pueden aparecer trastornos de función hepática y renal con la administración de carboplatino. Dosis muy elevadas de carboplatino (≥ 5 veces la dosis recomendada como fármaco individual) han causado alteraciones graves de las funciones hepática y/o renal. Se desconoce si con un plan de hidratación adecuado podrían superarse los efectos en la función renal. La reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento son necesarias en presencia de una alteración moderada o grave en las pruebas de función renal o hepática (ver sección 4.8).

Los pacientes con función renal alterada el efecto del carboplatino en el sistema hematopoyético más intenso y prolongado que los pacientes con función renal normal. En este grupo de riesgo, el tratamiento con carboplatino debe realizarse con especial precaución (ver sección 4.2). Aunque no se dispone de experiencia clínica sobre la nefrotoxicidad por combinación, se recomienda no combinar carboplatino con aminoglucósidos u otros compuestos nefrotóxicos (ver sección 4.5).

El trastorno de la función renal es más frecuente en pacientes que han experimentado nefrotoxicidad como consecuencia del tratamiento con cisplatino.

Enfermedad venoclusiva hepática

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

Reacciones alérgicas

Como en otros compuestos que contienen platino, las reacciones que aparecen habitualmente durante la perfusión requieren interrumpir la perfusión e iniciar un tratamiento sintomático adecuado. Se han notificado reacciones alérgicas poco frecuentes al carboplatino, por ejemplo, erupción cutánea eritematosa, fiebre sin causa aparente o prurito. En raras ocasiones se ha observado anafilaxia, angioedema y reacciones anafilácticas incluyendo broncoespasmo, urticaria y edema facial. Se han descrito reacciones cruzadas, a veces con desenlace fatal, con todos los compuestos que contienen platino (ver sección 4.3 y sección 4.8). Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar posibles reacciones alérgicas y deben recibir tratamiento de soporte adecuado, incluyendo antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides.

La incidencia y severidad de la toxicidad es probable que sea mayor en pacientes que han recibido un tratamiento intensivo previo para su enfermedad, con mal estado funcional y de edad avanzada. Los parámetros de función renal deben ser cuidadosamente evaluados antes, durante y después del tratamiento con carboplatino.

Neurotoxicidad

Aunque la toxicidad neurológica periférica es generalmente frecuente y leve, se limita a parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia se ve incrementada en pacientes mayores de 65 años y/o pacientes previamente tratados con cisplatino.

Se deben realizar controles y exámenes neurológicos regularmente.

Se han descrito trastornos de la visión, incluyendo la pérdida de visión, después de la inyección de carboplatino a dosis más altas de las recomendadas en pacientes con insuficiencia renal. La visión parece recuperarse totalmente o en gran medida algunas semanas después de interrumpir las 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, 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).

Ototoxicidad

Se han descrito deficiencias auditivas durante el tratamiento con carboplatino.

Ototoxicidad en niños

La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños. Se han descrito casos de pérdida auditiva con un inicio tardío en pacientes pediátricos. Se recomienda un seguimiento audiométrico a largo plazo en esta población.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Población geriátrica:

En estudios de tratamiento combinado con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes de edad avanzada tratados con carboplatino desarrollaron trombocitopenia grave más frecuentemente que los pacientes

jóvenes. En los pacientes de edad avanzada a menudo tienen la función renal más reducida, por lo que ésta se debe tener en cuenta para calcular la dosis (ver sección 4.2).

Vacunas

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos incluyendo carboplatino puede producir infecciones graves o fatales. Debe evitarse vacunar con vacunas vivas en pacientes que reciben carboplatino. Se pueden administrar vacunas inactivadas o muertas, aunque la respuesta puede ser menor.

Otros

No se ha estudiado el potencial carcinogénico del carboplatino, pero compuestos con mecanismo de acción y mutagenicidad similares son carcinogénicos (ver sección 5.3)

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

Carboplatino puede producir náuseas y vómitos. Se ha demostrado que la premedicación con antieméticos reducen la frecuencia e intensidad de estos efectos.

No se deben utilizar equipos que contengan aluminio durante la preparación y administración de carboplatino (ver sección 6.2). El carboplatino reacciona con el aluminio formando un precipitado y/o pierde potencia.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se combina el carboplatino con otros compuestos mielosupresores o radioterapia, el efecto mielosupresor del carboplatino y/o de los demás compuestos puede ser más pronunciado. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos nefrotóxicos tienen probabilidad de experimentar una mielotoxicidad más intensa y prolongada debido a la reducción de la eliminación renal de carboplatino.

Uso concomitante contraindicado

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

Uso concomitante no recomendado

- Vacunas atenuadas vivas (excepto la fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente fatal. El riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente. Se debe utilizar una vacuna inactivada cuando exista (poliomielitis).
- Fenitoína, fosfenitoína: riesgo de exacerbación de las convulsiones debido a una menor absorción digestiva de fenitoína por parte del agente citotóxico; o riesgo de mayor toxicidad o de pérdida del efecto del fármaco citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por parte de la fenitoína

Uso concomitante a tener en consideración

- Agentes quelantes, reducen el efecto de carboplatino
- Ciclosporina (y por extrapolación, tacrolimus y sirolimus): inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
- Aminoglucósidos: el uso concomitante de carboplatino con antibióticos aminoglucósidos debe tenerse en cuenta debido a la nefrotoxicidad y la ototoxicidad acumulativas, particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Diuréticos del asa: El uso concomitante de carboplatino con diuréticos del asa debe tenerse en cuenta debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulativas.
- El tratamiento anticoagulante es frecuente debido al aumento del riesgo de trombos en caso de enfermedades tumorales. La alta variabilidad intra-individual en la coagulación durante las diferentes enfermedades y la posible interacción de los anticoagulantes orales con los agentes quimioterápicos, requiere aumentar la frecuencia del control del INR si se decide tratar al paciente

con antagonistas de la vitamina K. Se recomienda un control del INR y precaución en el tratamiento concomitante de warfarina con carboplatino, dado que se ha descrito un INR aumentado.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Carboplatino inyectable puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Carboplatino inyectable ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas que reciben el fármaco durante la organogénesis. No se han llevado a cabo estudios controlados en mujeres embarazadas.

Si este medicamento se administra durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento, deberá advertírsele del peligro potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si carboplatino inyectable se excreta en la leche materna. Si el tratamiento es necesario durante el periodo de lactancia, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad

En pacientes que reciben tratamiento antineoplásico puede ocurrir supresión gonadal que resulte en amenorrea o azospermia. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración del tratamiento y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de alteración de la función testicular u ovárica es complicada debido al uso extendido de varios antineoplásicos en combinación, que dificulta la evaluación de los efectos de cada agente individual.

Se advertirá a los hombres en edad fértil tratados con carboplatino que eviten la concepción de un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento, y que soliciten asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento, porque el carboplatino podría provocar infertilidad irreversible.

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas. El carboplatino no debe usarse en mujeres embarazadas o mujeres fértiles que pudieran quedarse embarazadas a no ser que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está siendo tratada con este medicamento, la paciente debe recibir información sobre el daño potencial sobre el feto.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. No obstante, el carboplatino puede causar náuseas, vómitos, alteraciones en la visión y ototoxicidad. Por ello, se debe avisar a los pacientes sobre el efecto potencial de estos eventos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se basa en bases de datos acumulativas de 1893 pacientes que reciben carboplatino inyectable en monoterapia y la experiencia post-comercialización.

Se presenta una lista según la clasificación de órganos del sistema, el término de elección en MedDRA, y las siguientes categorías de frecuencia:

Se han utilizado las siguientes frecuencias:

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 $\leq 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones*
	Frecuencia no conocida	Neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuencia no conocida	Malignidad aguda secundaria asociada al tratamiento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Frecuentes	Hemorragia*
	Raras	Neutropenia febril
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia de médula ósea, síndrome urémico hemolítico
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide
	Raras	Anafilaxia, shock anafiláctico, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiperuricemia
	Raras	Hiponatremia, anorexia
	Frecuencia no conocida	Deshidratación, Síndrome de lisis tumoral

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica, parestesia, reducción de reflejos osteotendinosos, alteraciones sensitivas, disgeusia
	Muy raras	Accidente cerebrovascular*
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteraciones visuales, pérdida de la visión en raras ocasiones
	Raras	Neuritis óptica
Trastornos del oído y del laberinto	Muy Frecuentes	Disminución de la agudeza auditiva subclínica, que consiste en la pérdida auditiva de alta frecuencia (4000-8000 Hz). Pérdida de audición
	Frecuentes	Tinnitus, ototoxicidad
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Trastornos cardiovasculares
	Muy raras	Insuficiencia cardíaca*
Trastornos vasculares	Muy raras	Embolismo*, hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Trastornos respiratorios, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, mucositis
	Frecuencia no conocida	Estomatitis, pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Raras	Disfunción hepática grave
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, trastorno de la piel, urticaria, erupción, eritema, picor
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Alteración musculoesquelética
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastorno urogenital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia
	Frecuentes	Síndrome gripal
	Frecuencia no conocida	Fiebre y escalofríos sin evidencia de infección, Necrosis en el punto de inyección, reacción en el punto de inyección extravasación en el punto de inyección, eritema en el punto de inyección, malestar

Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Reducción del aclaramiento renal de creatinina, aumento de urea en sangre, aumento de niveles de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa, prueba anormal de función hepática, disminución del sodio en sangre, disminución del potasio en sangre, disminución el calcio en sangre, disminución del magnesio en sangre
	Frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico en sangre

*Mortales en <1%, episodios cardiovasculares fatales en <1% incluyendo fallo cardíaco, embolismo y accidente cardiovascular combinado.

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

Se han notificado neoplasias secundarias (incluyendo leucemia promielocítica al cabo de 6 años desde la administración de carboplatino en monoterapia y previa a la radioterapia) después de la administración de carboplatino como fármaco individual o en tratamiento combinado (no se estableció la relación causal).

Hematológicos

La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis de carboplatino inyectable. En pacientes con valores iniciales normales, aparece trombocitopenia con recuentos de plaquetas por debajo de $50.000/\text{mm}^3$ en el 25% de los pacientes, neutropenia con recuentos de granulocitos por debajo de $1.000/\text{mm}^3$ en el 18% de los pacientes, y leucopenia con recuento de leucocitos por debajo de $2.000/\text{mm}^3$ en el 14% de los pacientes. El recuento mínimo del hemograma suele ser el día 21.

La mielosupresión puede empeorar al combinar carboplatino inyectable con otros compuestos u otro tipo de tratamientos mielosupresores.

La mielotoxicidad es más grave en pacientes que previamente han recibido tratamiento, en particular en pacientes tratados previamente con cisplatino y en pacientes con la función renal alterada. Los pacientes con mal estado funcional también han experimentado un aumento de la leucopenia y la trombocitopenia. Estos efectos, aunque suelen ser reversibles, han dado lugar a complicaciones infecciosas y hemorrágicas en un 4% y un 5% de los pacientes que recibieron carboplatino inyectable respectivamente. Estas complicaciones han resultado mortales en menos de un 1% de los pacientes.

Se ha observado anemia con valores de hemoglobina por debajo de 8g/dl en un 15% de los pacientes con valores iniciales normales. La incidencia de anemia aumenta con la exposición a carboplatino inyectable.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas:

Las reacciones anafilácticas, a veces mortales, pueden ocurrir más frecuentemente en los minutos siguientes a la inyección del medicamento: edema facial, disnea, taquicardia, hipotensión, urticaria, choque anafiláctico, broncoespasmo (ver sección 4.4).

Estas reacciones son similares a las observadas después de la administración de otros agentes que contienen platino y deben ser tratadas con un tratamiento de soporte adecuado.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Electrolitos:

Aparecen disminuciones de sodio, potasio, calcio y magnesio, en suero en un 29%, 20%, 22% y 29% de los pacientes, respectivamente. En particular, se han notificado casos de hiponatremia temprana. Las pérdidas de electrolitos son menores y la mayoría ocurren sin síntomas clínicos.

Neurológicos:

Se ha presentado neuropatía periférica (principalmente parestesias y disminución de los reflejos osteotendinosos) en un 4% de los pacientes que recibieron carboplatino inyectable. Los pacientes mayores de 65 años y en aquellos previamente tratados con cisplatino, así como los que reciben un tratamiento prolongado de carboplatino inyectable parecen tener un mayor riesgo.

Se han producido alteraciones sensitivas clínicamente significativas (por ejemplo, alteraciones visuales y modificaciones del sentido del gusto) en un 1% de los pacientes.

La frecuencia global de efectos adversos neurológicos parece estar incrementada en pacientes que reciben carboplatino inyectable en combinación. Esto también puede deberse a una exposición acumulativa más larga.

Trastornos del oído y del laberinto

Ototoxicidad: En una serie de estudios audiométricos se han encontrado defectos auditivos fuera del rango del habla con alteraciones en el rango de alta frecuencia (4.000 – 8.000 Hz) con una frecuencia del 15%. Se han descrito casos muy raros de hipoacusia.

En pacientes en los que ya existe un daño previo del órgano auditivo debido a un tratamiento previo con cisplatino, algunas veces puede producirse una exacerbación del trastorno auditivo durante el tratamiento con carboplatino.

Trastornos gastrointestinales

Los vómitos se presentan en un 65% de los pacientes, y en un tercio de ellos son graves. Las náuseas se presentan en un 15% adicional. Los pacientes previamente tratados (particularmente con cisplatino) parecen ser más propensos a la aparición de vómitos.

En general, las náuseas y los vómitos no aparecen hasta que han transcurrido entre 6 y 12 horas desde la administración de carboplatino.

Estos efectos, normalmente desaparecen en el plazo de 24 horas después del tratamiento, y generalmente responden a (o pueden prevenirse con) antieméticos. Los vómitos son más probables cuando la inyección de carboplatino se administra en combinación con otros compuestos emetógenos.

Otros efectos gastrointestinales son dolor en el 8% de los pacientes, diarrea y estreñimiento en el 6%.

Trastornos hepatobiliares

Se ha observado alteración de la función hepática en pacientes con valores iniciales normales, incluyendo un aumento de la bilirrubina total en un 5%, SGOT en un 15% y la fosfatasa alcalina en un 24% de los

pacientes. Estas alteraciones fueron generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes.

En una serie limitada de pacientes que recibieron altas dosis de carboplatino y trasplante autólogo de médula ósea, se produjo un aumento grave en las pruebas de función hepática.

Raras: Se han notificado casos de necrosis hepática aguda fulminante después de la administración de dosis de carboplatino superiores a las recomendadas.

Trastornos renales y urinarios

Cuando se administra en dosis habituales, la alteración de la función renal es poco frecuente, incluso si carboplatino inyectable se administra sin gran volumen de hidratación líquida y/o diuresis forzada. El aumento de la creatinina sérica se produce en un 6% de los pacientes, el aumento del nitrógeno ureico en sangre en un 14% y del ácido úrico en un 5% de los pacientes. Estas alteraciones habitualmente son leves y reversible en aproximadamente la mitad de los pacientes. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser la medida más sensible de la función renal en pacientes que reciben carboplatino inyectable. El 27% de los pacientes con valores iniciales de 60ml/min o mayores experimentaron una reducción del aclaramiento de creatinina durante el tratamiento inyectable con carboplatino. La incidencia y gravedad de la nefrotoxicidad puede aumentar en pacientes que presentan trastorno renal antes del tratamiento con carboplatino.

Se desconoce si con un plan de hidratación adecuado se puede superar tal efecto, pero es necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento en presencia de una alteración moderada (aclaramiento de creatinina 41-59 ml/min) o grave de la función renal (aclaramiento de creatinina 21-40 ml/min). El carboplatino está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina igual o inferior a 20 ml/min.

Otros efectos adversos:

Se han notificado tumores agudos secundarios tras la administración de terapia citostática combinada conteniendo carboplatino.

Ocasionalmente se ha observado alopecia, fiebre y escalofríos, mucositis, astenia, malestar y disgeusia.

Se han descrito casos aislados de síndrome urémico hemolítico.

Se han descrito casos aislados de accidentes cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolia) y casos aislados de accidentes cerebrovasculares.

Se han descrito casos de hipertensión.

Reacciones locales:

Se han descrito reacciones en el punto de inyección (quemazón, dolor, eritema, hinchazón, urticaria, necrosis relacionada con extravasación).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

Síntomas de sobredosis

El carboplatino fue administrado en estudios de fase I con dosis de hasta 1.600 mg/m² i.v. por sesión. A esta dosis, se observaron efectos secundarios hematológicos potencialmente mortales con granulocitopenia, trombocitopenia y anemia. Los niveles mínimos de granulocitos, trombocitos y hemoglobina se observaron

entre los días 9-25 (mediana: días 12-17). Los granulocitos habían alcanzado valores $\geq 500/\mu\text{l}$ después de 8-14 días (mediana: 11) y los valores de trombocitos $\geq 25.000/\mu\text{l}$ después de 3- 8 días (mediana: 7). También aparecieron los siguientes efectos adversos no hematológicos: alteraciones de la función renal con un descenso del 50% en la tasa de filtración glomerular, neuropatía, ototoxicidad, pérdida de visión, hiperbilirrubinemia, mucositis, diarrea, náuseas y vómitos con cefalea, eritema, e infección grave. En la mayoría de los casos, las alteraciones auditivas fueron transitorias y reversibles.

Tratamiento de la sobredosis

No se conoce un antídoto para la sobredosis de carboplatino. Las complicaciones previstas de la sobredosis estarían relacionadas con la mielosupresión, además de trastornos de las funciones renal, hepática y auditiva. El trasplante de médula ósea y las transfusiones (trombocitos, sangre) pueden ser medidas eficaces para tratar los efectos adversos hematológicos. El uso de dosis de carboplatino inyectable superiores a las recomendadas se ha relacionado con pérdida de visión (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, compuestos de platino.

Código ATC: L01X A02

El carboplatino es un agente antineoplásico cuya actividad contra varias líneas celulares murinas y humanas ha sido demostrada.

El carboplatino demostró una actividad comparable a la del cisplatino frente a una amplia gama de neoplasias con independencia del lugar de administración.

Mecanismo de acción

Estudios de unión del ADN y técnicas de elución alcalina han demostrado que los mecanismos de acción del carboplatino y cisplatino son cualitativamente similares. El carboplatino, al igual que el cisplatino, induce cambios en la forma superhelicoidal del ADN, lo que está en consonancia con un “efecto de reducción del ADN”.

Población pediátrica

Población pediátrica: No se han establecido la seguridad y eficacia del carboplatino en niños (*ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2*).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

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

Biotransformación

Después de la administración de carboplatino, los valores notificados de las semividas de eliminación terminal del platino libre ultrafiltrable y el carboplatino en seres humanos son de aproximadamente 6 horas y 1,5 horas, respectivamente. Durante la fase inicial, la mayor parte del platino libre ultrafiltrable está presente como carboplatino. La semivida terminal del platino total en plasma es de 24 horas. Aproximadamente el 87% del platino en plasma está unido a proteínas en el plazo de 24 horas después de la administración.

Eliminación

El carboplatino se excreta principalmente en la orina, con una recuperación del 70% del platino administrado en el plazo de 24 horas. La mayor parte del fármaco se elimina en las primeras 6 horas. La

eliminación total corporal y renal del platino libre ultrafiltrable está correlacionada con la tasa de filtración glomerular pero no con la secreción tubular.

Se ha notificado que la eliminación del carboplatino varía de 3 a 4 veces en pacientes pediátricos (*ver secciones 4.2 y 4.4*). Para los pacientes adultos, la bibliografía sugiere que la función renal puede contribuir a la variación en la eliminación del carboplatino.

Linealidad / no linealidad

Tras la administración de carboplatino en el hombre, existen relaciones lineales entre la dosis y las concentraciones plasmáticas de platino total y libre ultra-filtrable. El área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo para el platino total también muestra una relación lineal con la dosis cuando el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El carboplatino ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno en ratas. Es mutagénico *in vivo* e *in vitro* y aunque el potencial carcinogénico del carboplatino no ha sido estudiado, se ha comunicado que compuestos con mecanismos de acción y mutagenicidad similares son carcinogénicos.

Los estudios de toxicidad han demostrado que la administración extravasal de carboplatino causa necrosis del tejido.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6. El carboplatino podría reaccionar con el aluminio formando un precipitado negro. En la preparación o administración del carboplatino no deben usarse agujas, jeringas, catéteres o equipos de administración IV que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino. La precipitación puede producir una reducción de la actividad antineoplásica.

6.3. Periodo de validez

Antes de su apertura: 2 años

Después de la dilución:

La estabilidad fisicoquímica en condiciones de uso ha sido demostrada durante 96 horas a 2°C-8°C y a 20°C-25°C después de la dilución en glucosa 5%.

La estabilidad fisicoquímica en condiciones de uso ha sido demostrada durante 24 horas a 2°C-8°C y durante 8 horas a 20°C-25°C después de la dilución en cloruro de sodio 0,9%.

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°C-8°C, salvo cuando la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Viales sin abrir: Conservar por debajo de 25°C.

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

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Este medicamento se presenta en viales de vidrio transparente Tipo 1 de Ph Eur con tapón de goma flurotec, con una cápsula de cierre de aluminio de tipo “flip-off” verde (para 5 ml), azul (para 15 ml), roja (para 45 ml) o amarilla (para 60 ml). Cada vial puede estar envuelto en una película de plástico y puede estar en un envase de plástico.

Tamaños de envases:

Estuches con 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este producto es para un solo uso. Cualquier resto de solución para perfusión sin utilizar debe desecharse.

Instrucciones para la dilución

El producto debe diluirse antes de la perfusión, con solución de glucosa 5% para preparaciones inyectables o con solución de cloruro sódico 0,9% para preparaciones inyectables, para alcanzar concentraciones tan bajas como 0,5 mg/ml (500 microgramos/ml).

La solución debe inspeccionarse visualmente para comprobar si hay partículas o decoloración antes de la administración. La solución solo se debe utilizar si es transparente y libre de partículas.

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, mascarilla y bata protectora 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.
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.

Contaminación

En caso de contacto de carboplatino con los ojos o la piel, lavar la zona afectada con abundante agua o solución salina normal. Se puede utilizar una crema suave para tratar el picor transitorio de la piel. Si los ojos se ven afectados, se debe consultar con el médico.

Eliminación

Cualquier resto de solución para perfusión sin utilizar debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España SAU
Marina 16-18
08005 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76.092

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

Noviembre 2012/ 04/12/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2019