FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carboplatino Hikma 10 mg/ml solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de 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

Solución para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carboplatino está indicado para el tratamiento de:

Tratamiento del carcinoma ovárico avanzado de origen epitelial como:
- Tratamiento de primera línea
- Tratamiento de segunda línea, después del fracaso de otros tratamientos.

Tratamiento adyuvante de seminomas de alto riesgo (estadio I) de tumores de células germinales testiculares.

Tratamiento del carcinoma microcítico de pulmón.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos
La dosis recomendada de carboplatino en pacientes adultos no tratados previamente y con función renal normal es de 400 mg/m^2 como dosis intravenosa única 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:

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 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 reiniciarse hasta cuatro semanas después del ciclo anterior y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 2.000 células/mm^3 y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm^3.

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.

Insuficiencia renal:
Los pacientes que presentan insuficiencia renal, la dosis de carboplatino debe ser reducida (consulte la fórmula de Calvert) y monitorización de los parámetros hematológicos y de la función renal.

Pacientes con 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:

Aclaramiento de creatinina inicial	**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.

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

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.

Forma de administración
Carboplatino debe administrarse únicamente por vía intravenosa.

Inyección o perfusión intravenosa.

Carboplatino puede reaccionar con el aluminio, produciendo la formación de un precipitado negro. No debe emplearse para la preparación o administración de carboplatino, agujas o equipos de perfusión intravenosa que contengan partículas de aluminio para evitar interacciones.

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.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de las condiciones y el protocolo clínico utilizado

4.3. Contraindicaciones

El carboplatino está contraindicado en pacientes con:
- Hipersensibilidad al principio activo o a otros compuestos que contienen platino o alguno de las excipientes listados en la sección 6.1.
- Mielosupresión grave
- Insuficiencia renal grave prexistente (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. Un ajuste de la dosis puede permitir el uso en presencia de una insuficiencia renal leve (ver sección 4.2).
- Tumores sangrantes
- Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5.)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Mielosupresión

La gravedad de la mielosupresión es mayor en pacientes previamente tratados (en particular, con cisplatino) y/o con función renal alterada. La mielosupresión del carboplatino está estrechamente relacionada con su aclaramiento renal. Los pacientes con función renal anómala, tratamiento prolongado previo, enfermedad general o más de 65 años de edad, o que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos con potencial nefrotóxico, mielosupresión, especialmente trombocitopenia probablemente experimentarán una mielotoxicidad más intensa y prolongada.

Por tanto, los parámetros de función renal deberán ser cuidadosamente evaluados antes, durante y después del tratamiento con carboplatino. 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. Los efectos mielosupresivos pueden ser aditivos en estas quimioterapias concomitantes.

Se deben realizar recuentos de células sanguíneas (incluyendo plaquetas, glóbulos blancos y hemoglobina) durante y después de la terapia. El tratamiento combinado con carboplatino y otros compuestos mielosupresores tiene que ser planificado con mucho cuidado respecto a las dosis e intervalos para así minimizar los efectos acumulativos.

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

Pacientes con severa y persistente mielosupresión presenta un riesgo mayor de complicaciones infecciosas, incluyendo consecuencias fatales (ver sección 4.8). Si alguno de estos eventos ocurre, la administración de carboplatino debe ser discontinuada y considerar modificar o discontinuar el tratamiento.

Toxicidad hematológica

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.

La leucopenia, neutropenia y trombocitopenia son dosis-dependiente y dosis-limitante. Se deben monitorizar frecuentemente los recuentos de sangre periférica durante el tratamiento con carboplatino y a intervalos semanales y, en caso de toxicidad, hasta recuperar los valores normales. Esto monitorizará la toxicidad y ayudará a determinar el nadir y la recuperación de los parámetros hematológicos y ayudará en los ajustes de dosis posteriores. El nadir se alcanza por término medio el día 21 en los pacientes tratados con carboplatino como agente único, y el día 15 en los pacientes en tratamiento con carboplatino en

combinación con otros agentes de quimioterapia. Los niveles más bajos de plaquetas se observan generalmente entre los días 14 y 21 de la terapia inicial. Se observa una mayor reducción en pacientes que han recibido previamente quimioterapia mielosupresora intensiva. Los niveles más bajos de células blancas se producen generalmente entre los días 14 y 28 de la terapia inicial. 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. Esta recuperación suele tomar 5 o 6 semanas. Las transfusiones pueden ser necesarias así como las reducciones de dosis para las siguientes tratamientos.

La anemia ocurre con frecuencia y puede ser acumulativa, aunque solo en raras ocasiones requiere transfusión.

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.

Síndrome urémico-hemolítico (SUH)

El síndrome urémico hemolítico es un efecto adverso fatal. El tratamiento con carboplatino debe ser discontinuado a los primeros síntomas de evidencia de anemia microangiopática hemolítica, como la caída rápida de hemoglobina con concomitante trombocitopenia, elevación de la bilirrubina, creatina, urea, o LDH. El fallo renal puede no ser reversible con la discontinuidad de la terapia y se puede requerir diálisis.

Toxicidad renal

En pacientes con función renal alterada el efecto del carboplatino en el sistema hematopoyético es más intenso y prolongado que en pacientes con función renal normal. En este grupo de riesgo, el tratamiento con carboplatino debe realizarse con especial precaución (ver sección 4.2).

La incidencia y severidad de la nefrotoxicidad es probable que sea mayor en pacientes que con la función renal alterada antes del tratamiento con carboplatino. 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. La función renal alterada es más común en pacientes que previamente hayan experimentado nefrotoxicidad como resultado de una terapia con cisplatino.

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

No se ha estudiado el potencial carcinogénico del carboplatino, pero compuestos con mecanismo de acción y mutagenicidad similares son carcinogénicos.

Enfermedad veno-oclusiva 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.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En la experiencia posterior a la comercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tras el 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.

Reacciones alérgicas

Como en otros compuestos que contienen platino, las reacciones alérgicas que aparecen con más frecuencia durante la administración requieren la interrupción de la perfusión. En esos casos, se debe iniciar un tratamiento sintomático adecuado. Se han descrito reacciones cruzadas, a veces con desenlace fatal, con todos los compuestos que contienen platino (ver secciones 4.3 y 4.8).
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que evolucionaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede causar un infarto de miocardio, ver sección 4.8).

Neurotoxicidad

Aunque la toxicidad neurológica periférica es generalmente frecuente y leve, limitándose 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 administración 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.

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. 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).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han reportado casos de Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible en pacientes que han recibido quimioterapia en combinación con carboplatino. SLPR es una rara, reversible (después de la discontinuidad del tratamiento), trastorno neurológico de rápida evolución que puede incluir calambres, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otros trastornos neurológicos y visuales (ver sección 4.8). El diagnóstico del SLPR se basa en la confirmación por imágenes del cerebro, preferentemente RM (Resonancia magnética).

Otros

Se han descrito deficiencias auditivas durante el tratamiento con carboplatino. 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.

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, aunque la respuesta puede ser menor.

Precauciones:

El carboplatino debe ser administrado bajo la supervisión de un médico cualificado experto en el uso de tratamientos antineoplásicos. Dada la posibilidad de reacciones tóxicas serias, el paciente debe ser convenientemente informado por los profesionales sanitarios de los riesgos a los cuáles está sujeto y la previsión de mantenerlo en constante supervisión. Las instalaciones diagnósticas y de tratamiento deben estar preparadas para la administración del tratamiento y sus posibles complicaciones. 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 anticoagulantes orales.

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

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, fosfofenitoína: 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.

<u>Uso concomitante a tener en consideración</u>

- 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.
- Agentes quelantes, reducen el efecto de carboplatino

El uso concomitante con sustancia nefrotóxicas u ototóxicas puede incrementar o exacerbar la toxicidad renal del carboplatino, incluyendo cambios en el aclaramiento renal.
Cuando se combina el carboplatino con otros compuestos mielosupresores se puede necesitar un cambio de la dosis o regímenes de dosis con la finalidad de minimizar la potenciación de la toxicidad de carboplatino.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

<u>Embarazo</u>
El uso seguro del carboplatino durante el embarazo no ha sido establecido. Carboplatino inyectable puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Los hombres y mujeres que reciban carboplatino deben ser informados sobre el riesgo potencial de sus efectos adversos en la reproducción. Carboplatino ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas que reciben el fármaco durante la organogénesis (ver sección 5.3). No se han llevado a cabo estudios controlados en mujeres embarazadas. Se advertirá a las mujeres en edad de concebir del peligro potencial para el feto durante la terapia con carboplatino.

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 o sus metabolitos se excretan en la leche materna, de todos modos la lactancia no está recomendada en madres en terapia con carboplatino, para evitar posibles efectos dañinos en los bebés lactantes. Si el tratamiento es necesario durante el periodo de lactancia, debe interrumpirse la lactancia.

Fertilidad
La mayoría de tratamientos con quimioterapia se asocian con la reducción de la oogénesis y espermatogénesis, los pacientes que usen carboplatino deben ser avisados de esta posibilidad.
En pacientes que reciben tratamiento antineoplásico puede ocurrir una supresión gonadal que resulte en amenorrea o azoospermia. 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, lo 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.

Aunque no se haya reportado con carboplatino, ha sido reportado con otros agentes de platino, puede ocurrir la recuperación de la fertilidad después de la exposición, pero no se garantiza.

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 (≥ 1/10):
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a ≤ 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*
	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*
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia de médula ósea, síndrome urémico hemolítico, neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide
	Raras	Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Deshidratación, anorexia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica, parestesia, reducción de reflejos osteotendinosos, alteraciones sensitivas, disgeusia
	Muy raras	Accidente cerebrovascular* Síndrome de la leucoencefalopatía posterior reversible
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteraciones visuales, pérdida de la visión en raras ocasiones
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Ototoxicidad
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Trastornos cardiovasculares*
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia cardíaca*, síndrome de Kounis
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 de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, trastorno de la piel
	Muy raras	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	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 accidente cardiovascular combinado.

Desordenes hematológicos y linfáticos:

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/mm^3 en el 25% de los pacientes, neutropenia con recuentos de granulocitos por debajo de 1.000/mm^3 en el 18% de los pacientes, y leucopenia con recuento de leucocitos por debajo de 2.000/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 respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Fibrosis pulmonar manifestada por opresión torácica y disnea. A tener en cuenta si se descarta un estado de hipersensibilidad pulmonar (ver enfermedades inmunológicas).

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 pacientes anteriormente tratados (en particular tratados con cisplatino) son más propensos al vómito. Los vómitos son más probables cuando la inyección de carboplatino se administra en combinación con otros compuestos hematógenos.

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

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.

Trastornos del sistema nervioso:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La incidencia de neuropatía periférica (mayormente parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos) después del tratamiento con carboplatino es del 4%. La frecuencia e intensidad de este efecto adverso aumenta en pacientes de más de 65 años y en aquellos previamente tratados con cisplatino. La parestesia, particularmente si está relacionada con el tratamiento previo con cisplatino, puede persistir o empeorar durante el tratamiento con carboplatino (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han notificado síntomas del sistema nervioso central (modificaciones del gusto y visuales) en el 1% de los pacientes.

La frecuencia general de los efectos secundarios neurológicos parece incrementar en pacientes recibiendo tratamiento con carboplatino en combinación. Este puede ser debido a la larga exposición cumulativa.

Trastornos oculares:

Los trastornos visuales, incluida la pérdida de la visión se asocia normalmente al tratamiento con altas dosis de carboplatino en pacientes con insuficiencia renal.

Trastornos del oído y del laberinto:

Una reducción subclínica en la agudeza auditiva para el rango de alta frecuencia (4.000 – 8.000 Hz) detectados en el audiograma, ocurrieron en el 15% de los pacientes. Se han descrito casos muy raros de hipoacusia.

Tinnitus también se ha notificado con frecuencia. 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. Se han notificado casos muy raros de hipoacusia.

A dosis mayores a las recomendadas, se han notificado pérdidas auditivas significativas en pacientes pediátricos tratados con carboplatino.

Trastornos cardiacos:

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

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.

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

Trastornos del sistema inmunológico:

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.

Estas reacciones pueden ser controladas con antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides. 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. La incidencia de reacciones alérgicas pude incrementar con la exposición previa al tratamiento con platino; de todos modos, las reacciones alérgicas han sido observadas una vez iniciada la exposición al carboplatino. Los pacientes deben ser observados de cerca para detectar posibles reacciones alérgicas y controlarlas con el tratamiento adecuado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Se han notificado neoplasias secundarias después de la administración de carboplatino en tratamiento citostático combinado.

Exploraciones complementarias:

Disminución del sodio, potasio, calcio y magnesio en sangre ocurre en el 29%, 20%, 22% y 29% de los pacientes, respectivamente. Particularmente, casos de hiponatremia temprana han sido reportados. La pérdida de electrolitos es mínima y mayormente da curso sin síntomas clínicos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

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

Ocasionalmente se ha observado fiebre y escalofríos, mucositis**.**

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

No se conoce un antídoto para la sobredosis de carboplatino. No se han producido casos de sobredosis durante los ensayos clínicos. Las complicaciones previstas de la sobredosis estarían relacionadas con la mielosupresión, además de insuficiencia renal, hepática y auditiva.
Se han reportado casos de pacientes que se sentían extremadamente enfermos con diarrea y alopecia con dosis de hasta 1.600 mg/m^2. El uso de dosis superiores de carboplatino a las recomendadas han sido asociadas 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

Mecanismo de acción
El carboplatino es un antineoplásico, análogo al cisplatino interfiere con los enlaces cruzados de las cadenas de DNA, induce cambios en la forma superhelicoidal del ADN, lo que está en consonancia con la citotoxicidad.

Población pediátrica
No se han establecido la seguridad y eficacia del carboplatino en niños.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de una perfusión de 1 hora (20 - 520 mg / m^2) los niveles plasmáticos de platino total y platino libre (ultra filtrable) disminuyen de forma bifásica siguiendo una cinética de primer orden.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

El carboplatino se excreta principalmente por filtración glomerular en la orina, con una recuperación del 65% del platino administrado en el plazo de 24 horas. La mayor parte del fármaco se elimina en las primeras 6 horas. Aproximadamente el 32% de la dosis administrada se excreta de forma inalterada.

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.

Población pediátrica:
Se ha notificado que la eliminación del carboplatino varía de 3 a 4 veces en pacientes pediátricos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El carboplatino ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno en ratas. Se han observado efectos adversos en la fertilidad de ratas macho, con alteración en la espermatogénesis. 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.
Ácido clorhídrico (ajuste pH)
Hidróxido de sodio (ajuste de pH)

6.2. Incompatibilidades

Los equipos que contengan aluminio no deben ser usado con carboplatino (ver sección 4.5).
Este medicamento no debe mezclase con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años

Después de la dilución:
El carboplatino puede ser diluido con Dextrosa 5% o Cloruro de sodio 0.9% y administrado por perfusión intravenosa. Estas soluciones para perfusión son estables hasta 24 horas cuando se almacenan entre 2-8ºC y hasta 8 horas cuando se almacenan a 22ºC. Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener por debajo de 25°C.
No refrigerar ni congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Este medicamento se presenta en viales de vidrio ámbar Tipo 1 de Ph Eur de 6, 20, 50 o 100 ml con tapón de bromobutilo con una cápsula de cierre de aluminio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento se encuentra en estuches con 1 vial conteniendo 5 ml, 15 ml, 45 ml o 60 ml de solución para perfusión.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación:
El carboplatino sólo debe ser preparado para su administración por profesionales que hayan sido formados en el empleo seguro de agentes quimioterápicos.

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.

En caso de derrame, se debe solicitar apoyo a una persona especializada, usando la medidas de protección adecuadas y las áreas contaminadas deben ser limpiadas con una esponja guardada para ese uso. Después de la descontaminación, debe colocar todas las soluciones y esponjas usadas en una bolsa de plástico, sellarla y etiquetarla con las palabras "RESIDUOS CITOTOXICOS" e incinerarla a una temperatura de 1.000°C.

Todos los materiales (jeringas, frascos y materiales) que hayan estado en contacto con carboplatino deben colocarse en una bolsa e incinerarse como se indicó anteriormente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83636

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

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios