

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carboplatino Aurovitas 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 o ligeramente amarillenta, sin partículas visibles y con un pH entre 5,0-7,0.

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

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 de corta duración administrada mediante una perfusión de entre 15 y 60 minutos.

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	No tratado previamente
4-6 mg/ ml·min	Carboplatino como fármaco individual	Tratado previamente
4-6 mg/ ml·min	Carboplatino más ciclofosfamida	No tratado previamente

Nota: con la fórmula de Calvert, la dosis total de carboplatino se calcula en mg, no en mg/m^2 . La fórmula de Calvert no se debe emplear en pacientes que hayan 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.
- Nitrosourea.
- Tratamiento combinado con doxorubicina/ciclofosfamida/cisplatino.
- Tratamiento combinado con 5 o más agentes.
- Radioterapia ≥ 4.500 rad, enfocada en un campo de 20×20 cm o en más de un campo de tratamiento.

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

El tratamiento no se debe repetir hasta 4 semanas después del ciclo anterior de carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 2.000 células/ mm^3 y el recuento de plaquetas sea 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 los ciclos iniciales de tratamiento con carboplatino para el futuro ajuste de la dosis.

Para la preparación o administración de carboplatino no se deben usar agujas o equipos de administración intravenosa que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino. El aluminio reacciona con carboplatino causando la formación de un precipitado negro y/o pérdida potencia.

Para la preparación y administración se deben cumplir las medidas de seguridad para sustancias peligrosas. La preparación debe realizarla personal formado en el uso seguro que lleve guantes protectores, mascarilla 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:

Aclaramiento de creatinina basal	Dosis inicial (Día 1)
41-59 ml/min	$250 \text{ mg}/\text{m}^2$ I.V.
16-40 ml/min	$200 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 para permitir una recomendación para el tratamiento.

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

Tratamiento combinado

El uso óptimo del carboplatino en combinación con otros agentes 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 al estado general y la función renal durante el primer ciclo y los ciclos posteriores de tratamiento.

Población pediátrica

No hay suficiente información disponible para hacer una recomendación de dosis en la población pediátrica.

Forma de administración

Carboplatino sólo se debe administrar por vía intravenosa.

Este medicamento se debe diluir antes de la perfusión. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

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

4.3 Contraindicaciones

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 (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) 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

Carboplatino se debe administrar 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 si se observa una depresión anormal de la médula ósea o una función renal o hepática anormal.

Las instalaciones de diagnóstico y tratamiento deben ser fácilmente accesibles para el manejo del tratamiento y las posibles complicaciones.

Toxicidad hematológica

En circunstancias normales, los ciclos de perfusión de carboplatino no se deben repetir más de una vez al mes. La leucopenia, la neutropenia y la trombocitopenia son dependientes de la dosis y limitantes de la dosis. Los recuentos de sangre periférica se deben controlar con frecuencia durante el tratamiento con carboplatino inyectable y, en caso de toxicidad, hasta que se logre la recuperación. La mediana del día del nadir es el día 21 en pacientes que reciben carboplatino en monoterapia y el día 15 en pacientes que reciben carboplatino en combinación con otros agentes quimioterápicos.

En general, no se deben repetir los ciclos intermitentes únicos de carboplatino hasta que los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas hayan vuelto a la normalidad. El tratamiento no se debe repetir hasta que hayan transcurrido 4 semanas desde el ciclo previo de carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea de, al menos, 2.000 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea de, al menos, 100.000 células/mm³. La anemia es frecuente y acumulativa y muy raramente requiere una transfusión.

Síndrome hemolítico urémico (SHU)

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es un efecto adverso potencialmente mortal. Carboplatino se debe suspender ante los primeros signos 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.

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

El tratamiento combinado de carboplatino y otros tratamientos mielosupresores se debe planificar con mucho cuidado con respecto a las dosis e intervalos para minimizar los efectos acumulativos.

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

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

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

Los efectores mielosupresores pueden ser aditivos a los de la quimioterapia concomitante. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente tienen mayor riesgo de complicaciones infecciosas, incluyendo desenlaces mortales (ver sección 4.8). Si se produce alguno de estos eventos, se debe interrumpir la administración de carboplatino y se debe considerar la modificación de la dosis o la discontinuación.

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 se podrían superar los efectos en la función renal. En presencia de una alteración moderada o

grave en las pruebas de función renal o hepática es necesaria la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver sección 4.8).

En pacientes con función renal alterada, el efecto de carboplatino sobre el sistema hematopoyético es más pronunciado y prolongado que en pacientes con función renal normal. En este grupo de riesgo, el tratamiento con carboplatino se debe realizar 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 deterioro de la función renal es más probable en pacientes que previamente han experimentado nefrotoxicidad como consecuencia del tratamiento con cisplatino.

Enfermedad venooclusiva hepática

Se han notificado casos de enfermedad venooclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de los cuales fueron mortales. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de función hepática anormal o hipertensión portal que no se deban obviamente de metástasis hepáticas.

Reacciones alérgicas

Como en otros compuestos que contienen platino, se pueden producir reacciones alérgicas que aparecen con mayor frecuencia durante la perfusión y requieren la interrupción de la perfusión y un tratamiento sintomático adecuado. Se han notificado reacciones alérgicas poco frecuentes a carboplatino, por ejemplo, erupción cutánea eritematosa, fiebre sin causa aparente o prurito. En raras ocasiones se ha producido anafilaxia, angioedema y reacciones anafiláctoides, incluyendo broncoespasmo, urticaria y edema facial. Se han notificado reacciones cruzadas, a veces con desenlace mortal, con todos los compuestos que contienen platino (ver secciones 4.3 y 4.8).

Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar posibles reacciones alérgicas y deben recibir tratamiento de soporte adecuado, incluyendo antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides.

La incidencia y gravedad 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 la función renal deben ser evaluados antes, durante y después del tratamiento con carboplatino.

Neurotoxicidad

Aunque la toxicidad neurológica periférica es por lo general frecuente y leve, limitada a parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes previamente tratados con cisplatino. Se deben realizar controles 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. El SLPR es una enfermedad neurológica rara, reversible (después de interrumpir el tratamiento) y de rápida evolución, que puede incluir convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas (ver sección 4.8). El

diagnóstico del SLPR se basa en la confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente RMI (Resonancia Magnética por Imagen).

Ototoxicidad

Se han notificado defectos auditivos durante el tratamiento con carboplatino.

Ototoxicidad en niños

La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños. 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.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En la experiencia postcomercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral en pacientes tras el uso 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 estrechamente monitorizados y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Uso geriátrico

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

Vacunas

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluyendo carboplatino, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Se debe evitar la vacunación con vacunas vivas en pacientes en tratamiento con carboplatino. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Otros

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de 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 reduce la frecuencia e intensidad de estos efectos.

Para la preparación y administración del medicamento no se deben usar equipos que contengan aluminio (ver sección 6.2). El aluminio reacciona con la inyección de carboplatino produciendo la formación de un precipitado y/o pérdida de potencia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se combina carboplatino con otros compuestos mielosupresores o radioterapia, el efecto mielosupresor de 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 grave y prolongada debido a la reducción de la eliminación renal de carboplatino.

Uso concomitante contraindicado

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

Uso concomitante no recomendado

- Vacunas vivas atenuadas (excepto de la fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal. Este 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 como resultado de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por el agente citotóxico; o riesgo de mayor toxicidad o de pérdida del efecto del fármaco citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por parte de fenitoína.

Uso concomitante a tener en cuenta

- 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 se debe tener en cuenta debido a la nefrotoxicidad y la ototoxicidad acumulativas, en particular en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Diuréticos del asa: el uso concomitante de carboplatino con diuréticos del asa se debe tener en cuenta debido a la nefrotoxicidad y la ototoxicidad acumulativas.
- 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 posible interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, requiere aumentar la frecuencia del control del INR si se decide tratar al paciente con antagonistas de la vitamina K. Se recomienda precaución y un control del INR más frecuente con el tratamiento concomitante de warfarina con carboplatino, dado que se han notificado aumentos del INR.

Carboplatino puede reaccionar con el aluminio formando un precipitado negro. Para la preparación o administración del medicamento no se deben usar agujas, jeringas, catéteres o equipos de administración intravenosa 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, se le debe advertir 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, se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

En pacientes que reciben tratamiento antineoplásico se puede producir 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, que dificulta la evaluación de los efectos de cada agente individual.

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

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas. Carboplatino no se debe usar en mujeres embarazadas o en edad fértil que pudieran quedarse embarazadas a menos que los beneficios para la madre superen los riesgos para el feto.

Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está siendo tratada con él, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial sobre el feto.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, carboplatino puede producir náuseas, vómitos, alteraciones en la visión y ototoxicidad. Por tanto, se debe advertir a los pacientes sobre el efecto potencial de estos eventos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas se basa en bases de datos acumulativas de 1.893 pacientes que reciben carboplatino inyectable en monoterapia y la experiencia postcomercialización. La lista se presenta según el sistema de clasificación de órganos, el término de elección en MedDRA, y las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones*				Neumonía

Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)			Malignidad secundaria asociada al tratamiento			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia	Hemorragia*		Neutropenia febril		Síndrome hemolítico urémico, insuficiencia de la médula ósea
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide		Anafilaxia, shock anafiláctico, angioedema		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia			Hiponatremia, anorexia		Deshidratación, síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía periférica, parestesia, reducción de los reflejos osteotendinosos, alteración sensitiva, disgeusia			Accidente cerebrovascular*	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Trastornos oculares		Alteraciones visuales, casos raros de pérdida de la visión		Neuritis óptica		
Trastornos del oído y del laberinto	Disminución subclínica de la agudeza auditiva, que consiste en la pérdida auditiva de alta frecuencia (4000-8000 Hz)	Tinnitus, ototoxicidad				
Trastornos cardiacos		Trastornos cardiovasculares			Insuficiencia cardiaca*	Síndrome de Kounis

Trastornos vasculares					Embolia*, hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Trastornos respiratorios, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo				
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas, dolor abdominal	Diarrea, estreñimiento, trastorno de la membrana mucosa				Estomatitis, pancreatitis
Trastornos hepato biliares				Disfunción hepática grave		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, trastorno de la piel, urticaria, erupción, eritema, picor				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Trastornos musculoesqueléticos				
Trastornos renales y urinarios		Trastorno urogenital				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Síndrome pseudogripal	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	Disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento de la urea en sangre, aumento de niveles de la 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 del calcio en sangre, disminución del magnesio en sangre	Aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento del ácido úrico en sangre				
--------------------------------------	---	--	--	--	--	--

* Mortal en <1%, acontecimientos cardiovasculares mortales en <1% incluyeron fallo cardíaco, embolia y accidente cerebrovascular combinado.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo 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 basales normales, aparece trombocitopenia con recuentos de plaquetas inferiores a $50.000/\text{mm}^3$ en el 25% de los pacientes, neutropenia con recuentos de granulocitos inferiores a $1.000/\text{mm}^3$ en el 18% de los pacientes y leucopenia con recuento de leucocitos inferiores a $2.000/\text{mm}^3$ en el 14% de los pacientes. El nadir normalmente ocurre en el día 21.

La mielosupresión puede empeorar por combinación de carboplatino con otros compuestos mielosupresores o formas de tratamiento.

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

Se ha observado anemia con valores de hemoglobina inferiores a 8 g/dl en el 15% de los pacientes con valores basales normales. La incidencia de anemia se incrementa con el aumento de la exposición a carboplatino.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas:

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

Estas reacciones son similares a las observadas después de la administración de otros compuestos 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 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 la mayoría cursan sin síntomas clínicos.

Neurológicos

Se ha producido neuropatía periférica (principalmente parestesias y disminución de los reflejos osteotendinosos) en el 4% de los pacientes que recibieron carboplatino inyectable. Los pacientes mayores de 65 años y 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 el 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 investigaciones audiométricas en serie se encontraron 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 notificado casos muy raros de hipoacusia.

En pacientes con un daño previo del órgano auditivo debido a un tratamiento previo con cisplatino, algunas veces se produce 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, por lo general, 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.

Raros: 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 60 ml/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. No está claro si con un plan de hidratación adecuado se podría 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 (aclaramiento de creatinina 21-40 ml/min) de la función renal. Carboplatino está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina igual o inferior a 20 ml/min.

Otros efectos adversos

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

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

Se han notificado casos aislados de síndrome hemolítico urémico.

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

Se han notificado casos de hipertensión.

Reacciones locales

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas de sobredosis

Carboplatino fue administrado en estudios de fase I con dosis de hasta 1.600 mg/m² i.v. por ciclo. 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: L01XA02

Carboplatino es un agente antineoplásico. Su actividad se ha demostrado frente a varias líneas celulares murinas y humanas. Carboplatino demostró una actividad comparable a la de 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 de carboplatino y cisplatino son cualitativamente similares. Carboplatino, al igual que cisplatino, induce cambios en la forma superhelicoidal del ADN, lo que está en consonancia con un “efecto de reducción del ADN”.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia 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 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. 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. El aclaramiento total corporal y renal del platino libre ultrafiltrable está correlacionado con la tasa de filtración glomerular pero no con la secreción tubular.

Eliminación

Se ha notificado que el aclaramiento de 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 el aclaramiento de 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 ultrafiltrable. 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

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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

Carboplatino podría reaccionar con el aluminio formando un precipitado negro y/o perder potencia. Para la preparación o administración de carboplatino no se deben usar agujas, jeringas, catéteres o equipos de administración intravenosa que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la dilución

Carboplatino se puede diluir posteriormente con glucosa al 5% y administrarse como perfusión intravenosa. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 56 días a concentraciones finales de 0,2 mg/ml y 3,5 mg/ml cuando se conserva a 2-8°C en bolsas para perfusión sin PVC (poliolefina) protegidas de la luz.

Carboplatino también se puede diluir posteriormente con cloruro de sodio al 0,9% y administrarse como perfusión intravenosa. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso a concentraciones finales de 0,2 mg/ml y 3,5 mg/ml durante 24 horas a 2-8°C y hasta 8 horas a 22°C en bolsas para perfusión sin PVC (poliolefina) protegidas de la luz.

Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico el producto se debe usar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 h a 2-8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

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

Carboplatino Aurovitas se suministra en viales de vidrio moldeado tipo I transparente de 5, 20 o 100 ml con 5 ml, 15 ml, 45 ml y 60 ml de solución concentrada, con tapón de goma de bromobutilo de color gris y sellado con cápsula de aluminio con disco de polipropileno.

1 vial con 5 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de carboplatino.

1 vial con 15 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 150 mg de carboplatino.

1 vial con 45 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 450 mg de carboplatino.

1 vial con 60 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 600 mg de carboplatino.

Tamaños de envase: 1 y 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es para un solo uso. Se debe desechar la solución para perfusión no utilizada.

Instrucciones para la dilución

El producto se debe diluir antes de la perfusión, con una solución inyectable de glucosa al 5% o con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, para alcanzar concentraciones tan bajas como 0,5 mg/ml (500 microgramos/ml).

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

Directrices para la manipulación segura de agentes antineoplásicos:

1. 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 deben utilizar 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. Usar accesorios con cierre tipo Luer-Lock en las jeringas y equipos. 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.

Se ha evaluado la compatibilidad de solución para perfusión de carboplatino con equipos de administración sin PVC (poliolefina) representativos

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que se hayan utilizado para la reconstitución, dilución y administración, se realizará de acuerdo con los procedimientos establecidos en el hospital para agentes antineoplásicos, teniendo en cuenta la normativa local para la eliminación de residuos peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana, FRN 1914
Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).