

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paraplatin 150 mg/15 ml solución para perfusión

Paraplatin 450 mg/45 ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 10 mg de carboplatino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión, estéril.

Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Carcinoma avanzado de ovario de origen epitelial.
- Carcinoma pulmonar de células pequeñas en asociación con otros antineoplásicos.
- Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado en régimen de poliquimioterapia.
- Tratamiento neoadyuvante del carcinoma de vejiga invasivo (estadíos B y C de Jewett) y de la enfermedad avanzada, formando parte de regímenes de poliquimioterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de carboplatino en pacientes adultos no tratados previamente y con función renal normal es de 400 mg/m² como una dosis única administrada durante 15 a 60 minutos en perfusión intravenosa (ver también las fórmulas para el cálculo de la dosificación al final de esta sección). 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/mm³ y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³.

Se recomienda una reducción del 20-25% de la dosis inicial en pacientes que presenten factores de riesgo, tales como tratamiento previo mielosupresor y mal estado general (ECOG-Zubrod de 2-4 ó Karnofsky <80). En los pacientes ≥65 años puede ser necesario ajustar la dosis, inicialmente o con posterioridad, según su estado físico.

Durante los primeros ciclos de tratamiento con carboplatino, se recomienda determinar el nadir hematológico mediante recuentos sanguíneos semanales para ajustar la dosis de los ciclos posteriores.

Insuficiencia renal: Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min presentan un mayor riesgo de mielosupresión grave. La frecuencia de leucopenia, neutropenia y

trombocitopenia graves se ha mantenido alrededor del 25% administrando las siguientes dosis recomendadas:

- Paraplatin 250 mg/m² el día 1 en los pacientes con aclaramiento de creatinina basal de 41-59 ml/min.
- Paraplatin 200 mg/m² el día 1 en los pacientes con aclaramiento de creatinina basal de 16- 40 ml/min.

No existen datos suficientes sobre el uso de este medicamento en pacientes con aclaramiento de creatinina ≤15ml/min que permitan recomendar una pauta de dosificación.

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

Terapia de combinación: La utilización óptima de Paraplatin en combinación con otros agentes mielosupresores requiere ajustes de dosis según el esquema y la pauta de tratamiento adoptados.

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de este medicamento en niños ya que no se dispone de suficiente información para recomendar una posología en la población pediátrica.

Fórmulas para la determinación de la dosificación

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

La fórmula propuesta por Calvert calcula la dosificación basándose en la tasa de filtración glomerular del paciente (TFG en ml/min) y el área bajo la curva de concentración frente a tiempo de Paraplatin (AUC en mg/ml·min):

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

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

| AUC* | Esquema de quimioterapia | Estado del paciente |
|---------------|-------------------------------|------------------------|
| 5-7 mg/ml·min | Paraplatin como agente único | Sin tratamiento previo |
| 4-6 mg/ml·min | Paraplatin como agente único | Con tratamiento previo |
| 4-6 mg/ml·min | Paraplatin más ciclofosfamida | Sin tratamiento previo |

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

$$\text{Dosis (mg/m}^2\text{)} = 0,091 \times \left(\frac{\text{Aclaramiento creatinina en ml/min}}{\text{Superficie corporal en m}^2} \right) \left[\left(\frac{\text{Recuento plaquetario pretratamiento}}{\text{Recuento plaquetario pretratamiento}} - \frac{\text{Nadir plaquetario deseado}}{\text{Recuento plaquetario pretratamiento}} \times 100 \right) - 17 \right] + 86$$

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

Forma de administración

Paraplatin debe ser administrado exclusivamente por vía intravenosa. Paraplatin se administra por perfusión intravenosa lenta. PARAPLATIN NO SE DEBE ADMINISTRAR POR INYECCIÓN INTRAVENOSA RÁPIDA.

No debe emplearse para la preparación o administración, agujas o equipos de perfusión intravenosa que contengan partículas de aluminio que pudieran entrar en contacto con Paraplatin. El aluminio reacciona con Paraplatin, produciendo la formación de un precipitado y/o pérdida de potencia.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos que contengan platino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- pacientes con insuficiencia renal grave preexistente, a menos que, a juicio del médico y del paciente, los posibles beneficios del tratamiento superen los riesgos.
- embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- pacientes con mielosupresión grave.
- pacientes con localizaciones tumorales sangrantes.

Uso concomitante de vacunas de virus vivos

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Paraplatin debe ser administrado únicamente por médicos con experiencia en la utilización de quimioterapia anticancerosa. Este medicamento, puede administrarse directamente, sin dilución previa o puede diluirse con las soluciones recomendadas. Periódicamente deben realizarse recuentos sanguíneos y pruebas de la función hepática y renal. Se interrumpirá el tratamiento si se observan depresiones de la médula ósea o alteraciones de la función hepática o renal.

Pacientes de edad avanzada: En estudios realizados empleando una terapia de combinación con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes de edad avanzada tratados con carboplatino, presentaron mayor probabilidad de desarrollar trombocitopenia severa que los pacientes jóvenes. Se trataron 365 pacientes con Paraplatin y Ciclofosfamida en ensayos clínicos, de ellos 141 de ellos eran > 65 años y 22 > 75 años. En una base de datos de 1942 pacientes, 414 de ellos eran ≥ 65 años, de estudios con carboplatino

como agente único, en diferentes tipos de tumor, la incidencia de efectos adversos fue similar entre pacientes jóvenes y ancianos; sin embargo, no puede excluirse la mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos. La función renal en los ancianos a menudo está disminuida, lo que deberá tenerse en cuenta en el momento de determinar la dosis adecuada para el paciente (ver sección 4.2).

Toxicidad hematológica

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, en caso de toxicidad, hasta recuperar los valores normales. El nadir se alcanza por término medio el día 21 en los pacientes tratados con Paraplatin como agente único, y el día 15 en los pacientes en tratamiento con Paraplatin en combinación con otros agentes de quimioterapia. En general, los ciclos sucesivos con Paraplatin como agente único no deben reiniciarse hasta que los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas alcancen valores normales.

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

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. En caso de hemólisis inexplicable debe considerarse llevar a cabo pruebas serológicas y la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

La gravedad de la mielosupresión se incrementa en los pacientes que previamente han recibido tratamiento (en especial con cisplatino) y/o con función renal alterada. En estos pacientes debe reducirse la dosis inicial de Paraplatin (ver sección 4.2) y monitorizarse cuidadosamente los efectos mediante recuentos sanguíneos periódicos entre los ciclos. El tratamiento de Paraplatin en combinación con otros agentes mielosupresores debe ser planteado con sumo cuidado en relación a la dosificación y tiempo de tratamiento, con el fin de minimizar los efectos aditivos.

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

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.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Toxicidad neurológica

A pesar de que la neurotoxicidad periférica generalmente es leve y poco frecuente, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes previamente tratados con cisplatino. La neurotoxicidad previa inducida por cisplatino se ha estabilizado o incluso mejorado en aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben Paraplatin como tratamiento secundario.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES, por sus siglas en inglés)

Se han notificado casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) en pacientes tratados con carboplatino en esquemas de poliquimioterapia. El PRES es un trastorno neurológico raro y de rápida evolución, que puede incluir convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos (ver sección 4.8). Es reversible tras la interrupción del tratamiento. El diagnóstico del PRES se basa en la confirmación por imagen cerebral, preferentemente mediante Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

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

Ototoxicidad

Se han notificado defectos de audición, durante el tratamiento con carboplatino. La ototoxicidad es más pronunciada en niños; se consideran factores de riesgo la edad (siendo más frecuente en jóvenes), una alta dosis acumulada de quimioterapia, presencia de tumores en el SNC, insuficiencia renal, administración concomitante de otros medicamentos ototóxicos y radiación en el SNC. Se han notificado pérdidas significativas de audición que aparecen con retraso, en pacientes pediátricos cuando se administró Paraplatin. En esta población se recomienda un seguimiento audiométrico a largo plazo con pruebas anuales y más frecuentes en caso de haber detectado cualquier pérdida de audición.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad a Paraplatin, tal y como sucede con otros derivados de platino. Éstas pueden presentarse en pocos minutos después de la administración y deben ser tratadas con las medidas de soporte adecuadas. En pacientes que han sido previamente tratados con derivados de platino se incrementa el riesgo de reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis (ver secciones 4.3 y 4.8).

Otros

A pesar de que Paraplatin tiene un potencial nefrotóxico limitado, el tratamiento concomitante con aminoglucósidos ha producido episodios de incremento de toxicidad renal y auditiva.

Dosis muy elevadas de este medicamento (hasta 5 veces o más la dosis recomendada como agente único) han producido alteraciones graves de la función hepática y renal.

Paraplatin puede producir náuseas y vómitos, que pueden ser más graves en pacientes previamente tratados con derivados de platino (especialmente con cisplatino). Se ha comprobado que la premedicación con antieméticos, así como el incremento del tiempo de administración de este medicamento mediante perfusión continua o durante 5 días consecutivos, reducen la frecuencia e intensidad de estas reacciones adversas.

La administración conjunta de Paraplatin y vacunas con gérmenes patógenos vivos, puede potenciar la replicación del agente patógeno y/o aumentar la reacción adversa al germen patógeno de la vacuna debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por Paraplatin. Las vacunas con gérmenes vivos en pacientes que estén en tratamiento con Paraplatin pueden producir una infección grave. Puede disminuir la respuesta en la producción de anticuerpos del paciente. Debe evitarse la utilización de vacunas con gérmenes vivos y debe solicitarse consejo al médico especialista.

Pueden aparecer reacciones en el lugar de la perfusión durante la administración de este medicamento (ver sección 4.8). Debido a la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar estrechamente el lugar de perfusión por posibles infiltraciones durante la administración del medicamento. Por el momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones de extravasación.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la administración de Paraplatin con antibióticos aminoglucósidos u otros medicamentos nefrotóxicos y/o ototóxicos. Se administrará con precaución junto con otros medicamentos mielosupresores (ver sección 4.4).

Aminoglucósidos

Debe actuarse con precaución, cuando se administren conjuntamente aminoglucósidos y este medicamento debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulativa, especialmente en pacientes con fallo renal.

Diuréticos

Debe actuarse con precaución, cuando se administren conjuntamente diuréticos y este medicamento debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulativa, especialmente en pacientes con fallo renal.

Hay un aumento del riesgo de enfermedad sistémica mortal con la administración conjunta de vacunas con gérmenes vivos. No se recomiendan vacunas con gérmenes vivos en pacientes inmunosuprimidos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad: dado el potencial mutagénico de este medicamento, se requiere un método contraceptivo eficaz tanto para pacientes varones como para mujeres, durante el tratamiento y hasta seis meses después de terminarlo. Como Paraplatin, puede disminuir la fertilidad masculina, puede considerarse la conservación de esperma para una posterior paternidad.

Embarazo: Paraplatin puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Este medicamento ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas que recibieron el medicamento durante la organogénesis, por lo que no debe ser administrado a mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. Se advertirá a las mujeres en edad fértil que adopten medidas para prevenir la concepción y/o reproducción durante y después del tratamiento con Paraplatin. Esta norma se aplica a los pacientes de ambos sexos. Si este medicamento se administra durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, deberá advertírsele del peligro potencial para el feto. Si los pacientes desean tener hijos después de finalizar el tratamiento, se recomienda el consejo genético.

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se recomienda conducir vehículos o utilizar máquinas después de la administración del medicamento.

4.8. Reacciones adversas

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

Hematológicas

La mielosupresión es la toxicidad dosis-limitante de Paraplatin. En pacientes con valores basales normales, aparece trombocitopenia con recuentos de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$ en un 25% de los pacientes, neutropenia con valores de granulocitos $<1.000/\text{mm}^3$ en un 18% de los pacientes, y leucopenia con <2.000 leucocitos/ mm^3 en un 14% de los pacientes. El nadir se alcanza generalmente el día 21 (el día 15 en pacientes en tratamiento con Paraplatin en poliquimioterapia). Hacia el día 28, el 90% de los pacientes recuperan valores de plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$, el 74% valores de neutrófilos $>2.000/\text{mm}^3$ y el 67% valores de leucocitos $>4.000/\text{mm}^3$. Durante la experiencia post-comercialización también se han comunicado casos de neutropenia febril.

La mielotoxicidad es más grave en pacientes previamente tratados (especialmente con cisplatino) y en pacientes con función renal alterada. Los pacientes con mal estado general presentaron un aumento de leucopenia y trombocitopenia. Estos efectos, a pesar de ser generalmente reversibles, han condicionado la aparición de complicaciones infecciosas y hemorrágicas en un 4% y un 5% de los pacientes tratados con este medicamento, respectivamente. Estas complicaciones fueron mortales en menos de un 1% de los pacientes.

Se observó anemia con valores de hemoglobina <11 g/dl en un 71% de los pacientes con valores basales normales. La incidencia de anemia aumenta con la exposición reiterada a Paraplatin. El 26% de los pacientes recibió soporte transfusional. La mielosupresión puede exacerbarse por la combinación de Paraplatin con otros compuestos o formas de tratamiento mielosupresores.

Gastrointestinales

Aparecen vómitos en el 65% de los pacientes (en un tercio son graves), y náuseas en un 15% adicional. Los pacientes que han sido previamente tratados (especialmente con cisplatino) parecen ser más propensos al

vómito. Generalmente, estos efectos desaparecen a las 24 horas del inicio del tratamiento y normalmente, responden, o se pueden prevenir, con la medicación antiemética. Parece que la administración prolongada de Paraplatin en perfusión continua o a dosis diarias administradas durante 5 días consecutivos, puede disminuir la probabilidad de vómitos. La emesis se ve incrementada cuando se administra carboplatino en combinación con otros agentes emetizantes.

Otras reacciones adversas de tipo gastrointestinal consisten en dolor gastrointestinal (17%), diarrea (6%) y estreñimiento (6%). Durante la experiencia post-comercialización se han comunicado casos de anorexia. Se desconoce la relación de Paraplatin sobre estos efectos.

Neurológicas

La neuropatía periférica (generalmente parestesias) ocurrió en un 4% de los pacientes que recibieron Paraplatin. Los pacientes mayores de 65 años y los tratados previamente con cisplatino, así como los que reciben tratamiento prolongado con Paraplatin, parecen tener un mayor riesgo. La mitad de los pacientes que presentan neuropatía periférica previamente inducida por cisplatino, no empeoran su sintomatología durante el tratamiento con este medicamento.

Trastornos sensoriales (ej. trastornos visuales y alteraciones del gusto) afectaron al 1% de los pacientes. Un 5% de los pacientes presentaron síntomas neurológicos centrales que a menudo parecen estar relacionados con el uso de antieméticos.

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

Se han notificado casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) en pacientes tratados con carboplatino en combinación con quimioterapia (ver sección 4.4).

La ototoxicidad clínicamente significativa sólo afectó al 1% de los pacientes. Inicialmente afecta a la frecuencias más altas ($\geq 4\text{kHz}$) y puede progresar hasta frecuencias conversacionales ($< 4\text{kHz}$). En pacientes con insuficiencia auditiva debido a cisplatino, puede producirse un empeoramiento de la función auditiva, durante el tratamiento con carboplatino.

Renales

En raras ocasiones se produce insuficiencia renal cuando este medicamento se administra a las dosis habituales, a pesar de administrarse sin hidratación con grandes volúmenes ni diuresis forzada. La creatinina sérica aumenta en un 6% de los pacientes, el nitrógeno ureico sanguíneo en un 14%, y el ácido úrico en un 5%. Habitualmente estas elevaciones son leves y, aproximadamente en la mitad de los pacientes, reversibles. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser el parámetro más sensible de medida de la función renal en los pacientes que reciben Paraplatin.

El 27% de los pacientes que tenían un valor basal ≥ 60 ml/min experimentan una reducción del aclaramiento de creatinina durante la terapia con Paraplatin.

Electrolitos

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

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

Hepáticas

En pacientes con valores basales normales, se ha observado alteración de la función hepática, incluyendo elevación de la bilirrubina total en un 5% de los pacientes, SGOT en un 15% y fosfatasa alcalina en un 24%. Estas modificaciones fueron generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes. En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy elevadas de este medicamento y trasplante autólogo de médula ósea, aparecieron graves alteraciones de las pruebas de función hepática.

Reacciones alérgicas

En un 2% de los pacientes aparecieron reacciones de hipersensibilidad a Paraplatin. Estas reacciones son comparables a las conocidas de otros compuestos que contienen platino, es decir, rash, urticaria, eritema, prurito, y raramente broncoespasmo e hipotensión.

Las reacciones de tipo anafiláctico han aparecido minutos después de la administración. Las reacciones de hipersensibilidad han sido tratadas con éxito con la terapia estándar a base de epinefrina, corticoesteroides y antihistamínicos.

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Otras

Se ha comunicado la aparición de tumores secundarios con la terapia de combinación; sin embargo, no está clara la relación con carboplatino. Han aparecido efectos indeseables respiratorios, cardiovasculares, mucocutáneos, genitourinarios y musculoesqueléticos en un 5% o menos de los pacientes. En menos del 1% de los pacientes se produjo la muerte por episodios cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolismo, accidente cerebrovascular). No está claro si esto está relacionado con la quimioterapia o con las enfermedades concomitantes. Durante la experiencia post-comercialización se han comunicado casos de hipertensión. También se han comunicado casos de astenia (8%) y alopecia (3%). Su frecuencia fue mayor en pacientes que recibieron Paraplatin en combinación. Se ha notificado anemia hemolítica autoinmune durante la experiencia post-comercialización. Raramente se ha comunicado síndrome urémico-hemolítico. Durante la experiencia post-comercialización también se han comunicado síndrome de lisis tumoral, malestar general, deshidratación, estomatitis y neumonía.

La siguiente tabla incluye las reacciones adversas clasificadas por órganos y frecuencias, utilizando la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| | | |
|---|------------------------|---|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | Frecuencia no conocida | Tumores secundarios relacionados con el tratamiento |
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Infecciones* |

| | | |
|---|------------------------|--|
| | Frecuencia no conocida | Neumonía |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy frecuentes | Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia |
| | Frecuentes | Hemorragia* |
| | Frecuencia no conocida | Insuficiencia medular, neutropenia febril, síndrome urémico-hemolítico, anemia hemolítica autoinmune |
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuentes | Hipersensibilidad, reacción tipo anafilactoide |
| 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, síntomas neurológicos, alteración sensorial, disgeusia |
| | Frecuencia no conocida | Accidente cerebrovascular*, Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Alteración visual |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuentes | Ototoxicidad |
| Trastornos cardiacos | Frecuentes | Trastorno cardiovascular* |
| | Frecuencia no conocida | Insuficiencia cardiaca* |
| Trastornos vasculares | Frecuencia no conocida | Embolismo*, hipertensión, hipotensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Trastorno respiratorio, broncoespasmo |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Vómitos, náuseas, dolor abdominal |
| | Frecuentes | Diarrea, estreñimiento, trastorno de la membrana mucosa |
| | Frecuencia no conocida | Estomatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Alopecia, trastorno de la piel |
| | Frecuencia no conocida | Urticaria, rash, eritema, prurito |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Trastorno musculoesquelético |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuentes | Trastorno urogenital |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Astenia |
| | Frecuencia no conocida | Necrosis en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, |

| | | |
|-------------------------------|----------------|--|
| | | extravasación en el lugar de la inyección**, eritema en el lugar de la inyección, malestar |
| Exploraciones complementarias | Muy frecuentes | Disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento de urea en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, test anormal de la función hepática, disminución de sodio en sangre, disminución de potasio en sangre, disminución de calcio en sangre, disminución de magnesio en sangre |
| | Frecuentes | Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico en sangre |

* Mortal en <1% de los pacientes, los episodios cardiovasculares mortales en <1% de los pacientes, incluyeron insuficiencia cardiaca, embolismo y accidente cerebrovascular asociado.

** Las complicaciones notificadas por extravasación, incluyeron necrosis, celulitis, sensación de quemazón y rash.

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 benefici/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](https://www.notificaRAM.es)

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros citostáticos derivados de platino, código ATC: L01XA.

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

Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia de carboplatino en niños.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min que reciben Paraplatin a dosis de 300 a 500 mg/m², las concentraciones plasmáticas de carboplatino disminuyen siguiendo una curva bifásica con una media de $t_{1/2}$ alfa y beta de 1,6 horas y 3,0 horas, respectivamente. El aclaramiento corporal total, el volumen aparente de distribución y el tiempo medio de permanencia de carboplatino son 73 ml/min, 16 l y 3,5 horas, respectivamente. El valor de C_{max} y el del AUC se incrementan linealmente en relación con la dosis. Por lo tanto, en el rango de dosis estudiado, el carboplatino muestra una farmacocinética lineal dosis-independiente en los pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min.

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

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

En los pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, tanto el aclaramiento renal como el aclaramiento corporal total de carboplatino disminuye con la disminución del aclaramiento de creatinina. Por lo tanto, las dosis de este medicamento deben reducirse en pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min (ver sección 4.2). No se dispone de datos suficientes para determinar si existe excreción biliar o intestinal.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No debe emplearse para la preparación o administración, agujas o equipos de perfusión intravenosa que contengan partículas de aluminio que pudieran entrar en contacto con Paraplatin. El aluminio reacciona con Paraplatin, produciendo la formación de un precipitado y/o pérdida de potencia.

6.3. Periodo de validez

2 años.

El periodo de validez máximo una vez diluida la solución según las instrucciones oportunas es de 24 horas en nevera (4°C) y de 8 horas a 25°C.

Debido a que la fórmula actual no contiene conservantes antibacterianos, se recomienda no utilizar la solución una vez cumplidos los tiempos arriba indicados.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Los viales se conservarán cerrados en sus envases originales, protegidos de la luz y a temperatura no superior a 25°C.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio Tipo I con tapón de goma de butilo y precinto de aluminio conteniendo 15 ml de solución para perfusión.

Envase conteniendo 25 viales de 15 ml de solución para perfusión

Vial de vidrio Tipo I con tapón de goma de butilo y precinto de aluminio conteniendo 45 ml de solución para perfusión.

Envase conteniendo 10 viales de 45 ml de solución para perfusión

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación: Se deben seguir los procedimientos para una adecuada manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, llevar siempre guantes impermeables cuando se manipulen viales que contengan solución para perfusión de Paraplatin. Esto incluye todas las actividades de manipulación en clínicas, farmacias, almacenes e instalaciones de asistencia domiciliaria, incluyendo las realizadas durante el desempaquetado y la inspección, el transporte dentro de una instalación, y la preparación y administración de la dosis.

En caso de contacto con la piel, se lavará el área afectada con agua y jabón alcalino. En caso de contacto con las mucosas, éstas deben lavarse a fondo con abundante agua.

Paraplatin no debe ser manipulado por mujeres embarazadas.

Preparación para la administración intravenosa de la solución para perfusión : Paraplatin puede administrarse directamente, sin previa dilución. También puede diluirse con agua para preparaciones inyectables, con solución de dextrosa al 5% en agua o con cloruro sódico al 0,9% para inyección hasta concentraciones de 0,5 mg/ml (500 µg/ml).

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bristol-Myers Squibb, S.A.
C/ Quintanavides, 15
28050 – Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.452
58.520

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

31 de Julio de 1989

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2019