

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>CARBOPLATINO</b>
<b>Forma farmacéutica:</b>	Inyección para Infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	10,0 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 15 mL ó 45 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ALFARMA S. A., República de Panamá.
<b>Fabricante, país:</b>	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED (Baddi II), Solan, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-14-235-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	28 de noviembre 2014
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Carboplatino	10,0 mg
Agua para inyección cs	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

El carboplatino se utiliza como quimioterapia inicial de carcinoma ovárico avanzado en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados. El carboplatino se emplea como tratamiento paliativo de pacientes con carcinoma ovárico recurrente después de quimioterapia previa, incluyendo pacientes que han sido tratados previamente con cisplatino.

### Contraindicaciones:

Carboplatino está contraindicado en pacientes con historia de reacciones alérgicas severas al Cisplatino u otros compuestos que contengan platino.

Carboplatino no debe emplearse en pacientes con depresión medular severa o sangrado significativo.

### Precauciones:

El carboplatino debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. El manejo adecuado de la terapia y de las complicaciones potenciales solamente es posible con un diagnóstico correcto y que se disponga de las instalaciones apropiadas para el tratamiento.

La supresión medular ósea (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia) está relacionada con la dosis y puede ser grave, dando como resultado infección y/o sangrado. Durante el tratamiento con carboplatino y cuando se considere apropiado, deben realizarse frecuentemente conteos de sangre periférica, hasta alcanzar la recuperación. La supresión medular ósea se incrementa en pacientes que hayan recibido terapia previa, especialmente regímenes con cisplatino. La supresión medular también se incrementa en pacientes con trastornos de la función renal. La dosificación inicial de carboplatino en estos pacientes debe reducirse apropiadamente y

monitorearse cuidadosamente entre ciclos. La anemia puede ser acumulativa y requerir transfusiones de apoyo.

El carboplatino puede inducir emesis. La incidencia e intensidad de la emesis puede reducirse utilizando premedicación antiemética.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Con el carboplatino se han reportado reacciones semejantes a las anafilácticas, que pueden ocurrir a los pocos minutos de iniciada la administración. Para aliviar los síntomas se han empleado epinefrina, corticosteroides y antihistamínicos.

El carboplatino tiene un potencial nefrotóxico limitado, pero el tratamiento concomitante con aminoglucósidos ha resultado en un incremento de la toxicidad renal y/o auditiva, por lo que debe tenerse precaución al administrar ambos fármacos.

La neurotoxicidad periférica es poco frecuente, su incidencia se incrementa en pacientes mayores de 65 años y en pacientes tratados previamente con cisplatino.

Puede ocurrir pérdida de la visión, la cual puede ser completa para la luz y los colores, después del uso de carboplatino con dosis mayores que las recomendadas. La visión parece recobrase totalmente o en un grado significativo, unas semanas después de detener estas dosis elevadas.

El carboplatino puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas y es embriotóxica y teratogénica en ratas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, la paciente debe estar advertida sobre el daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas para que eviten el embarazo.

Para la administración del fármaco no deben utilizarse agujas o equipos de venoclisis que contengan partes de aluminio que pudieran ponerse en contacto con el carboplatino. El aluminio pudiera reaccionar con el carboplatino provocando la formación de precipitado y pérdida de la potencia.

### **Efectos indeseables.**

Toxicidad hematológica: La supresión de la médula ósea es la toxicidad dosis limitante del carboplatino. Trombocitopenia con conteos de plaquetas por debajo de  $50,000/\text{mm}^3$  ocurre en el 25% de los pacientes; neutropenia con conteos de granulocitos por debajo de  $1,000/\text{mm}^3$  ocurre en el 16% de los pacientes, leucopenia con conteos de células blancas por debajo de  $2,000/\text{mm}^3$  ocurre en el 15% de los pacientes. El punto más bajo generalmente ocurre cerca del día 21 en los pacientes que reciben terapia con agente único. Por el día 28, el 90% de los pacientes presentan conteos de plaquetas por encima de  $100,000/\text{mm}^3$ , el 74% tienen conteos de neutrófilos por encima de  $2,000/\text{mm}^3$ ; el 67% tienen conteos de leucocitos por encima de  $4,000/\text{mm}^3$ .

La supresión medular es generalmente más severa en pacientes con trastornos de la función renal. Los pacientes con un estado funcional insuficiente también han experimentado una incidencia alta de leucopenia y trombocitopenia severas. Ocurre anemia con la hemoglobina por debajo de 11 g/dl en la mayoría de los pacientes que inician la terapia con una línea basal por debajo de este valor. La incidencia de anemia aumenta al incrementarse la exposición al carboplatino. En algunos pacientes tratados con carboplatino pueden requerir transfusiones. La depresión medular ósea puede ser más severa cuando el carboplatino se combina con otro fármaco supresor de la médula ósea o con radioterapia.

Toxicidad gastrointestinal: En aproximadamente el 65% de los pacientes ocurre vómito, siendo severo en cerca de un tercio de los mismos. Náusea solamente ocurre en 10-15% adicional de los pacientes. Tanto náusea como vómito generalmente cesan dentro de las 24 horas del tratamiento y casi siempre responden a medidas antieméticas. La emesis se incrementó al emplear carboplatino en combinación con otros compuestos emetogénicos. Otros efectos

gastrointestinales observados frecuentemente fueron dolor, en el 17% de 190s pacientes; diarrea, en el 6% y estreñimiento, también en el 6%.

**Toxicidad neurológica:** En un pequeño número de pacientes que reciben carboplatino se han observado neuropatías periféricas, ocurriendo más frecuentemente parestesias leves. Los pacientes mayores de 65 años presentan un mayor riesgo de neuropatías periféricas. Raramente ocurren ototoxicidad clínica y otras anormalidades sensoriales, tales como trastornos visuales y cambios del paladar. En algunos pacientes se han reportado síntomas del sistema nervioso central, que parecen estar más relacionados con el uso de antieméticos. Aunque la incidencia de efectos colaterales neurológicos periféricos inducidos por el carboplatino es baja, el tratamiento prolongado puede dar como resultado neurotoxicidad acumulativa.

**Nefrotoxicidad:** El desarrollo de resultados de ensayos de la función renal anormales no es común con el carboplatino. Se ha demostrado que el aclaramiento de la creatinina es la medida más sensible de la función hepática en los pacientes que reciben carboplatino y parece ser el ensayo más útil para correlacionar el aclaramiento del fármaco y la supresión medular ósea.

**Toxicidad hepática:** Pueden encontrarse ensayos anormales de la función hepática en pacientes con valores basales normales. Estas anormalidades (por ej. SGOT, billirrubina total y fosfatasa alcalina) son generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los casos, aunque el papel de un tumor metastático en el hígado puede complicar la evaluación en muchos pacientes.

**Cambios electrolíticos:** En algunos pacientes puede encontrarse una disminución anormal de los niveles electrolíticos en el suero. La suplementación electrolítica no se administra de forma rutinaria conjuntamente con el carboplatino y estas anormalidades de los electrolitos se asocian pocas veces con los síntomas.

**Reacciones alérgicas:** La hipersensibilidad al carboplatino se desarrolla solamente en un pequeño número de pacientes y consiste en rash, urticaria, eritema, prurito y en raras ocasiones broncoespasmo e hipotensión. Estas reacciones se manejan satisfactoriamente con terapia estándar de epinefrina, corticosteroides y antihistamínicos.

**Otras:** Frecuentemente ocurren dolor y astenia. Reacción en el sitio de inyección, alopecia, efectos colaterales cardiovasculares, respiratorio, genitourinario y en las mucosas ocurren raras veces en un pequeño número de pacientes.

### **Posología y modo de administración.**

**Nota:** Para la administración del fármaco no deben utilizarse agujas o equipos de venoclisis que contengan partes de aluminio que pudieran ponerse en contacto con el carboplatino. El aluminio pudiera reaccionar con el carboplatino provocando la formación de precipitado y pérdida de la potencia.

**Terapia como agente único:** Carboplatino se administra en dosis de 360 mg/m<sup>2</sup> I.V. en el día 1 cada 4 semanas (alternativamente ver Fórmula de Dosificación). De forma general, sin embargo, los ciclos intermitentes únicos de carboplatino no deben repetirse hasta que el conteo de neutrófilos sea, al menos 2,000 y el conteo de plaquetas sea 100,000.

**Terapia combinada con ciclofosfamida:** En la quimioterapia del cáncer ovárico avanzado, el carboplatino se administra en dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> I.V. en el día 1 cada 4 semanas durante 6 ciclos (alternativamente ver Fórmula de Dosificación) en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) I.V. en el día 1 cada 4 semanas durante 6 ciclos.

Los ciclos intermitentes de carboplatino en combinación con ciclofosfamida no deben repetirse hasta que el conteo de neutrófilos sea, al menos 2,000 y el conteo de plaquetas sea 100,000.

**Recomendaciones para el Ajuste de Dosis:** Los conteos de plaquetas previos al tratamiento y el estado del funcionamiento son factores importantes en el pronóstico de la severidad de la miel o supresión en los pacientes previamente tratados.

Hematológicos: Los ajustes de dosis como agente único o en terapia combinada se basan en los conteos de plaquetas y de neutrófilos más bajos después del tratamiento.

Plaquetas en más de 100,000 / neutrófilos en más de 2,000 la dosis ajustada es 125% del ciclo anterior.

Plaquetas entre 50-100,000 / neutrófilos entre 500-2,000 no se requiere de ajuste de dosis.

Plaquetas en menos de 50,000 / neutrófilos en menos de 500 la dosis ajustada es 75% del ciclo anterior.

Trastorno renal: Los pacientes con valores de aclaramiento de la creatinina por debajo de 60 ml/min están en un aumento del riesgo de depresión medular ósea severa.

Para el ciclo inicial de la terapia-

CrCl 41-59 mL/min dar 250 mg/m<sup>2</sup>

CrCl 16-40 mL/min dar 200 mg/m<sup>2</sup>

Las dosis subsiguientes deben ajustarse de acuerdo con la tolerancia del paciente, basado en el grado de supresión de la médula ósea.

Fórmula de Dosificación: El empleo de fórmulas de dosificación, comparado con el cálculo empírico de la dosis basada en el área de superficie corporal, permite la compensación para las variaciones de los pacientes en el pre tratamiento de la función renal que, de otra forma pudiera resultar ya sea, en una baja dosificación o en una sobredosis.

Calvert ha propuesto una fórmula sencilla para el cálculo de la dosificación, basada en la velocidad de filtración glomerular del paciente (GRF en mL/min) y el área bajo la curva de la concentración diana de carboplatino contra el tiempo (AUC en mg/mL. min).

Dosis total (mg) = diana (AUC) x (GFR + 25)

El AUC diana de 4-6 mg/mL. Min utilizando carboplatino como agente único, parece proveer el rango de dosis más apropiada en pacientes previamente tratados.

#### PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN INTRAVENOSA:

Inmediatamente antes de su uso, cada bulbo de carboplatino debe diluirse a una concentración tan baja como 0.5 mg/ml con Inyección de Dextrosa al 5% o Cloruro de sodio al 0.9% USP.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El tratamiento concomitante con amino glucósidos puede provocar el incremento de la toxicidad renal y/o auditiva.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

Embarazo: Categoría D.

Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo carboplatino, la paciente debe advertirse sobre el daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben estar advertidas para que eviten el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si el carboplatino se excreta por la leche humana. Debido a que existe la posibilidad de toxicidad en los lactantes, debida al carboplatino, se recomienda discontinuar la lactancia si la madre recibe tratamiento con carboplatino.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias**

No se han reportado hasta la fecha.

#### **Sobredosis:**

No se conoce antídoto para una sobredosis de carboplatino. Las complicaciones anticipadas de una sobredosis deben ser secundarias a la supresión medular ósea y/o toxicidad hepática.

**Propiedades farmacodinámicas:**

El carboplatino, al igual que el cisplatino, provoca de forma predominante uniones cruzadas entre las cadenas de DNA, más que entrecruzamientos DNA-proteínas. Este efecto aparentemente no es específico del ciclo celular. La dilución acuosa del carboplatino, que se supone produce las especies activas, ocurre a una velocidad más lenta que en el caso del cisplatino. A pesar de esta diferencia, parece que tanto el carboplatino como el cisplatino inducen igual número de entrecruzamientos fármaco-DNA, provocando lesiones y efectos biológicos equivalentes. Las diferencias en las potencias para el carboplatino y el cisplatino parecen estar relacionadas con la diferencia en las velocidades de dilución acuosa.

**Propiedades farmacocinéticas: (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación).**

Después de la administración de carboplatino, la mayor parte de la dosis se elimina de la sangre, excretándose principalmente por la orina dentro de las 6 horas. La eliminación del carboplatino es en forma bifásica, con una vida media inicial (alfa) de 1.1 a 2 horas y una vida media post-distribución (beta) de 2.6 a 5.9 horas. La velocidad de unión a las proteínas plasmáticas es significativamente más baja, lo que explica una mayor proporción de medicamento disponible para una excreción rápida. El grado de excreción urinaria indica una menor retención de fármaco por el órgano. La vía de eliminación principal del carboplatino es la excreción renal. Los pacientes con aclaramiento de la creatinina de aproximadamente 60 ml/min o más, excretan el 65% de la dosis por la orina dentro de las 12 horas y el 71% de la dosis dentro de las 24 horas. Todo el platino en la orina de 24 horas está presente como carboplatino. Solamente del 3% al 5% del platino administrado se excreta por la orina entre las 24 y 96 horas. En los pacientes con aclaramiento de la creatinina por debajo de 60 ml/min, la eliminación corporal total y renal del carboplatino disminuye según disminuye el aclaramiento de la creatinina de esta forma, una función renal reducida incrementa la vida media sérica del carboplatino, dando como resultado un incremento en la miel ototoxicidad. Por lo tanto, en estos pacientes la dosis de carboplatino debe reducirse, ya que el carboplatino se elimina casi completamente por filtración glomerular, encontrándose poca concentración de carboplatino a nivel tubular renal, lo que pudiera ser una consideración de su potencialmente baja nefrotoxicidad al compararlo con el cisplatino.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Preparación de la solución intravenosa:

Inmediatamente antes de su uso, cada bulbo de carboplatino debe diluirse a una concentración tan baja como 0.5 mg/ml con Inyección de Dextrosa al 5% o Cloruro de sodio al 0.9% USP.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 28 de noviembre 2014.