CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CARBOXTIE® (Carboplatino)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IV
Fortaleza:	150 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba. LABORATORIOS KEMEX S.A., Buenos Aires, Argentina.
Fabricante, país:	Producto terminado y acondicionador primario. BIOPROFARMA BAGÓ S.A., Buenos Aires, Argentina. Acondicionador secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-05-091-L01
Fecha de Inscripción:	31 de mayo de 2005.

Composición:

Cada bulbo contiene:

Carboplatino	150,0 mg
Manitol	150,0 mg
Manitol	
Nitrógeno c.s.	

Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

CARBOXTIE® está indicado en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado de origen epitelial, como tratamiento inicial en combinación con otros agentes antineoplásicos y como tratamiento secundario luego de quimioterapia previa, incluyendo pacientes que han sido tratados con cisplatino.

CARBOXTIE® está indicado en el tratamiento del cáncer de pulmón.

CARBOXTIE® está indicado en al cáncer de cabeza y cuello.

CARBOXTIE® está indicado en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de vejiga invasor (estadios B y C de Jewett) y en la enfermedad avanzada, formando parte de regímenes de poliquimioterapia.

Contraindicaciones:

CARBOXTIE® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa pre existente,

Mielosupresión severa, hemorragia significativa

Antecedentes de reacciones alérgicas severas a cisplatino, a otros compuestas que contengan platino o a manitol.

Precauciones:

La supresión de la médula ósea se relaciona con la dosis de carboplatino y puede ser severa, dando como resultado infecciones y/o sangrado. La anemia puede ser acumulativa y puede requerir soporte transfusional.

Otro efecto adverso frecuente son los vómitos.

Se reportaron reacciones anafilácticas al carboplatino, las que pueden ocurrir a los pocos minutos del inicio de la infusión con carboplatino. Se pueden emplear adrenalina, corticosteroides y anti-histamínicos para aliviar los síntomas.

Los recuentos sanguíneos y la función renal deben ser monitoreados atentamente. Los recuentos sanguíneos deben llevarse a cabo previamente al comienzo de la terapia con carboplatino y semanalmente para confirmar el nadir hematológico y para los ajustes subsecuentes de la dosis. Una mayor reducción en las plaquetas se observa en los pacientes que hayan recibido una quimioterapia mielosupresiva extensa respecto a los pacientes que no hayan sido tratados. Se debe posponer la terapia con carboplatino cuando el recuento de glóbulos blancos sea menor de 2.000 células/mm^3 o de plaquetas sea menor a 50.000 células/mm^3 hasta que la recuperación de la medula sea evidente, generalmente dentro de la 5 a 6 semanas.

Generalmente la toxicidad renal no es limitante de la dosis. No es necesaria una hidratación previa ni pos tratamiento. Sin embargo, aproximadamente un cuarto de los pacientes muestra una disminución del aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min y menos frecuentemente, pueden observarse aumentos en la creatinina sérica y del nitrógeno ureico sanguíneo en pacientes que previamente hayan experimentado nefrotoxicidad como resultado de la terapia con cisplatino.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El potencial carcinogénico de carboplatino no ha sido estudiado, pero compuestos con mecanismos de acción y de perfiles de mutagenicidad similares

han demostrado ser carcinógenos. Carboplatino ha demostrado ser mutagénico tanto *in vitro* como *in vivo*. También resulto embriotóxico y teratogénico en ratas que recibieron el fármaco durante la organogénesis.

En pacientes que reciben una terapia antineoplásica, puede ocurrir supresión gonadal, provocando amenorrea o azoospermia, especialmente con agentes alquilantes. En general, estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de disfunción de la función testicular u ovárica se complica por lo común del uso de combinaciones de varios antineoplásicos, que hacen difícil asegurar los efectos de los agentes individualmente.

Empleo en pediatría

No ha sido demostrada la seguridad y eficacia del carboplatino en pacientes pediátricos.

Empleo en ancianos

En estudios realizados empleando una terapia de combinación con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes mayores de 65 años tratados con carboplatino tuvieron mayor probabilidad de desarrollar trombocitopenia severa con respecto a los pacientes jóvenes. En estudios que utilizaron como tratamiento único carboplatino en diferentes tipos de tumor, la incidencia de efectos adversos fue similar entre pacientes ancianos. Debido a que la función renal en los ancianos a menudo esta disminuida, deberá

tenerse en cuenta en el momento de determinar la dosis adecuada para el paciente y deberán monitorearse los recuentos sanguíneos cuando se encuentren en tratamiento con carboplatino.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min presentan un mayor riesgo de mielosupresión grave. Deberá ajustarse la dosis inicial de tratamiento en estos pacientes y las dosis subsecuentes deben ajustarse de acuerdo a la tolerancia, según el grado de supresión de la medula ósea.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

CARBOXTIE® debe ser utilizado, únicamente, por médicos experimentados en el uso de drogas quimioterápicas para el tratamiento del cáncer.

Toxicidad hematológica

La supresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) es dependiente de la dosis y, además, es la toxicidad limitante. Se deben solicitar hemogramas completos durante el tratamiento con CARBOXTIE® y, en caso de toxicidad, hasta que se normalicen los valores. En general, los ciclos de carboplatino no deben repetirse hasta que se hayan recuperado el nivel de leucocitos, neutrófilos y plaquetas. Dado que la anemia es acumulativa, pueden necesitarse transfusiones durante el tratamiento con carboplatino, particularmente en pacientes que reciban una terapia prolongada.

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 disminuirse la dosis inicial de carboplatino y deberá monitorearse cuidadosamente la toxicidad mediante recuentos hematológicos periódicos entre los ciclos. El uso de carboplatino en combinación con otros agentes mielosupresores debe ser planteado con precaución en relación a la dosificación y tiempo de tratamiento, con el fin de minimizar los efectos aditivos.

Toxicidad neurológica

Aunque la neurotoxicidad periférica es infrecuente, su incidencia puede aumentar en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes tratados previamente con cisplatino. Los pacientes con antecedentes de neurotoxicidad inducida por cisplatino no empeoran su toxicidad (70%) cuando reciben carboplatino.

En raras ocasiones se han observado alteraciones visuales después de la administración de carboplatino en dosis superiores a las recomendadas. Cuando se interrumpe la terapia con estas dosis elevadas, la visión parece recuperarse totalmente o en gran medida en pocas semanas.

Reacciones alérgicas /hipersensibilidad

Como en el caso de otros compuestos derivados del platino, se han reportado reacciones alérgicas al carboplatino. Estas reacciones pueden ocurrir a los pocos

minutos de la administración y deben ser manejadas con las medidas de soporte adecuadas. Para el alivio de los síntomas se han empleado epinefrina, corticosteroides y antihistamínicos. Hay un aumento del riesgo de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones del tipo anafiláctico, en pacientes que recibieron terapias con platino previamente.

Otras

El carboplatino tiene un limitado potencial nefrotóxico, sin embargo el tratamiento

concomitante con aminoglucósidos ha producido episodios de incremento de toxicidad renal y/o auditiva, por lo cual se recomienda extremar los cuidados cuando el paciente recibe ambas drogas. Se reportaron episodios de pérdida de la audición significativa en pacientes pediátricos a quienes se les

administró dosis mayores a las recomendadas en combinación con otros agentes ototóxicos.

Se comunicaron severas anormalidades hepáticas y renales cuantose administraron dosis muy altas de carboplatino (más de cuatro veces la dosis recomendada como agente único).

Carboplatino puede provocar vómitos, que pueden ser más severos en pacientes tratados previamente con terapia emetogenica. Aunque no existe datos concluyentes de eficacia, alargando la duración de la administración intravenosa única a 24 horas o dividiendo la dosis total en 5 dosis diarias consecutivas, ha resultado en una disminución de la emesis.

Efectos indeseables:

La frecuencia de las reacciones adversas citadas a continuación procede de una base de datos de estudios clínicos en pacientes que recibieron carboplatino como agente único y de la experiencia poscomercialización.

Trastornos hematológicos

Frecuentes

La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis de carboplatino.

Trombocitopenia: en pacientes con valores basales normales, ocurre trombocitopenia con un recuento de plaquetas <50.000/mm^3, en el 25% de los pacientes.

Neutropenia: con recuento de granulocitos <1.000/mm^3, ocurrió en el 18% de los pacientes.

Leucopenia: con recuento de leucocitos < 2.000/mm^3, se reportó en el 14% de los pacientes.

El nadir se alcanza generalmente el día 21 en los pacientes que reciben monoterapia y el día 15 en pacientes en tratamiento con poliquimioterapia.

Hacia el día 28, el 90% de los pacientes recuperaron valores de plaquetas > 100.000/mm^3; el 74% valores de neutrófilos >2.000/mm^3 y el 67% valores de leucocitos> 4.000/mm^3.

Anemia: se observó anemia, con hemoglobina menor a 11 g/dl, en el 71% de los pacientes con valores basales normales al inicio de la terapia. La incidencia de anemia aumenta con la exposición reiterada de carboplatino. El 26% de los pacientes debió recibir soporte transfusional. Ocasionales

Mielotoxicidad: aunque generalmente es reversible, la mielotoxicidad ha provocado infecciones o complicaciones hemorrágicas en un 4% y 5% de los pacientes tratados con carboplatino, con ocurrencia de muerte relacionada con la droga en menos del 1% de los pacientes.

La mielosupresión es generalmente más severa en pacientes previamente tratados (especialmente con cisplatino) y en pacientes con función renal deteriorada. Los pacientes con mal estado general también han experimentado una incidencia más alta de leucopenia y trombocitopenia severas

La mielosupresión puede exacerbarse cuando se combina carboplatino con otras drogas supresoras de médula ósea o formas de tratamiento mielosupresor.

Raras

Neutropenia febril: durante la experiencia poscomercialización se han comunicado casos de neutropenia febril.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes

Vómitos: ocurren en el 65% de los pacientes, en un tercio son graves, y náuseas en un 15% más de los pacientes.

Los pacientes que han sido previamente tratados (especialmentecon cisplatino), parecen ser más propensos a los vómitos. 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 carboplatino, en infusión continua o a dosis diarias administradas durante 5 días consecutivos, puede disminuir la probabilidad de vómitos. La emesis se vio aumentada cuando se administró carboplatino en combinación con otros agentes emetogénicos.

Dolor gastrointestinal (17%)

Ocasionales

Diarrea (6%) y constipación (6%)

Raras

Anorexia: durante la experiencia pos comercialización se han comunicado casos de anorexia.

Trastornos del sistema nervioso

Ocasionales

Neuropatía periférica: se han observado neuropatías periféricas en un 4% de los pacientes que recibieron carboplatino, siendo parestesias leves las más frecuentes. Los pacientes mayores de 65 años y los tratados previamente con cisplatino, parecen tener un mayor riesgo de padecer neuropatías periféricas. En la mitad de los pacientes que presentan neuropatía periférica previa inducida por cisplatino, no se observó empeoramiento de su sintomatología durante el tratamiento con carboplatino.

Ototoxicidad clínicamente significativa, generalmente manifestada como tinnitus y otros trastornos sensoriales, tales como trastornos visuales y alteraciones del gusto, solo se han reportado en el 1% de los pacientes. En pacientes que han desarrollado una pérdida de la audición como resultado de la terapia con cisplatino, la disfunción puede persistir o agravarse.

Un 5% de los pacientes presentaron síntomas neurológicos centrales que parecen estar relacionados con el uso de antieméticos.

La frecuencia global de reacciones adversas neurológicas parece estar aumentada en los pacientes que reciben carboplatino en combinación. Aunque la incidencia global de efectos adversos neurológicos periféricos inducidos por carboplatino es baja, el tratamiento prolongado, particularmente en pacientes pretratados con cisplatino, puede resultar en neurotoxicidad acumulativa.

Raras

Hipoacusia

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes

Disminución del aclaramiento de creatinina. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser el parámetro más sensible para medir la función renal en los pacientes que reciben carboplatino. El 27% de los pacientes con valor basal de aclaramiento de creatinina 60 ml/min experimentaron una disminución durante la terapia con carboplatino.

Aumento del nitrógeno ureico plasmático (14%)

Ocasionales

Aumento de la creatinina sérica (6%)

Aumento del ácido úrico (5%)

Los resultados anormales en ensayos de funcionalidad renal son poco comunes, a pesar del hecho de que el carboplatino, a diferencia del cisplatino se administra usualmente sin hidratación con grandes volúmenes de fluidos y/o diuresis forzada. La mayoría de estas anormalidades informadas fueron leves y aproximadamente en la mitad de los pacientes resultaron reversibles.

Raras

Insuficiencia renal. Se produce en raras ocasiones cuando carboplatino se administra a las dosis habituales, a pesar de administrarse sin hidratación con grandes volúmenes ni diuresis forzada.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes

En pacientes con valores basales normales, se observó alteración de la función hepática, incluyendo aumento de la SGOT en un 15% y de la fosfatasa alcalina en un 24% de los pacientes.

Ocasionales

Elevación de la bilirrubina total (5% de los pacientes).

Estas modificaciones son generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Raras

En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy elevadas de carboplatino y trasplante de médula ósea, se informaron graves alteraciones de las pruebas de función hepática.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes

Alteraciones de los electrolitos. Se observó una disminución anormal de los siguientes electrolitos séricos: sodio (29%); potasio (20%); calcio (22%) y magnesio (29%). Por lo general, no se administró suplemento de electrolitos junto con carboplatino y estas anormalidades raramente se asociaron a síntomas. La quimioterapia en combinación no aumento la incidencia de estos cambios electrolíticos.

Raras

Se comunicaron casos espontáneos de hiponatremia precoz. Mientras no se clarifique la relación del carboplatino 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 de sodio o la restricción del agua libre.

Trastornos del sistema inmunológico

Ocasionales

Hipersensibilidad: en un 2% de los pacientes aparecieron reacciones de hipersensibilidad a carboplatino. Estas reacciones alérgicas son comparables a las conocidas para otros compuestos que contienen platino, es decir, erupciones, urticaria, eritema, prurito.

Reacciones de tipo anafiláctico han aparecido en l experiencia poscomercialización. Las reacciones de hipersensibilidad han sido tratadas con éxito con la terapia estándar a base de epinefrina, corticosteroides y antihistamínicos.

Raras

Broncoespasmo e hipotensión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Ocasionales

Astenia (8%), alopecia (3%) y síndrome gripal (1%)

Han aparecido efectos indeseables respiratorios, cardiovasculares, mucocutáneos y genito-urinarios en un 5% o menos de los pacientes.

Raras

En menos del 1% de los pacientes se produjo la muerte por episodios cardiovasculares (insuficiencia cardiaca, embolismo, accidente cerebrovascular); no está claro si ello está relacionado con la quimioterapia o con las enfermedades concomitantes.

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

Se ha comunicado la aparición de tumores secundarios con la terapia de combinación. Sin embargo, no está clara la relación con el carboplatino.

Durante la experiencia poscomercialización se han comunicado casos de hipertensión. En raras ocasiones, se presentó síndrome urémico–hemolítico.

Tras la comercialización, se han comunicado casos de malestar general, deshidratación y estomatitis.

Posología y modo de administración:

El carboplatino debe ser administrado exclusivamente por vía intravenosa.

La dosis recomendada de CARBOXTIE® en pacientes adultos no tratados previamente, con función renal normal, es de 400 mg/m^2 en infusión intravenosa única durante 15-60 minutos. Esta terapia no debe reiniciarse hasta pasadas cuatro semanas del primer ciclo terapéutico, y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 2.000 células/mm^3 y el de plaquetas ≥ 100.000 células/mm^3.

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

No se deben utilizar para la preparación o administración intravenosa del fármaco agujas o materiales que contengan partes de aluminio que puedan entrar en

contacto con el carboplatino. El aluminio reacciones con el carboplatino formando un precipitado y provocando una pérdida de la potencia.

Ajuste de dosis

Se recomienda una disminución del 20 al 25% de la dosis en pacientes con factores de riesgo, tales como tratamientos mielosupresores previos y mal estado general (ECOG – Zubrod 2 – 4 o Karnofsky menor a 80).

Para los pacientes mayores de 65 años puede ser necesario ajustar la dosis, inicialmente o con posterioridad, según su estado físico.

Insuficiencia renal

Los pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min presentan un mayor riesgo de mielosupresión grave. La frecuencia de leucopenia, neutropenia y trombocitopenia graves se mantuvo alrededor del 25% cuando se ajustó la dosis según las siguientes recomendaciones:

Aclaramiento basal de creatinina	Dosis recomendada de **CARBOXTIE®**
41 – 59 ml/min	250 mg/m^2
16 – 40 ml/min	200 mg/m^2

No existen datos sobre el uso de carboplatino en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 15 ml/min que permitan recomendar una pauta de dosificacion.

Estas recomendaciones de dosis aplican para el curso inicial de la terapia. En cursos subsiguientes, las dosis deberán ser ajustadas de acuerdo a la tolerancia de los pacientes y el grado de supresión de la médula ósea.

Terapia de combinación

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

Pacientes pediátricos

No se dispone de suficiente información para recomendar una posología en la población pediátrica.

Fórmulas para la determinación de la dosificación

Otra forma de determinar la dosis inicial de carboplatino es el uso de una fórmula matemática, la cual se basa en la función renal pre existente o la función renal y el nadir de plaquetas deseado. Estas fórmulas, comparadas con el cálculo empírico de la dosis basado 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 otras forma podría resultar tanto en una dosificación subterapéutica (en pacientes con función renal superior a la esperada) o 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 del carboplatino (ABC en mg/ml.min):

Dosis total (mg) = (ABC deseada*) x (tasa de filtrado glomerular + 25)

La dosis de carboplatino en la fórmula de Calvert se calcula mg, no en mg/m^2.

ABC*	Esquema de quimioterapia	Estatus del paciente
5–7 mg/ml min	**CARBOXTIE®** como agente único	sin tratamiento previo
4–6 mg/ml min	**CARBOXTIE®** como agente único	con tratamiento previo
4–6 mg/ml min	**CARBOXTIE®** como agente único	sin tratamiento previo

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

$$Dosis\ (mg/m^2) = 0{,}091\ x \left(\frac{Clearance\ de\ creatinina\ en\ ml/min}{Superficie\ corporal\ en\ m^2} \right) x \left(\frac{Recuento\ plaquetario\ pretratamiento - Nadir\ plaquetario\ deseado}{Recuento\ plaquetario\ pretratamiento}\ x100 - 17 \right) + 86$$

**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 doxorrubicina, ciclofosfamida y cisplatino; quimioterapia con 5 o más agentes diferentes o radioterapia ≥ 4500 rads en una zona única de 20 x 20 cm o en más de un campo de tratamiento.

Preparación de la solución para infusión

Debe inspeccionarse visualmente la presencia de materia particulada o coloración previamente a la administración de todo producto parenteral, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

CARBOXTIE® no contiene ningún conservante antimicrobiano, por lo tanto debe administrarse como dosis única.

Reconstitución del CARBOXTIE®

CARBOXTIE® polvo liofilizado debe reconstituirse inmediatamente antes de utilizar agregando 5, 15, 30, 45 y 50 ml de agua para inyección, dextrosa 5% o cloruro de sodio 0,9% en los frasco ampolla de 50 mg, 150 mg, 300 mg, 450 mg y 500 mg, respectivamente, produciendo una solución que contiene 10 mg de carboplatino por ml. Esta solución puede diluirse posteriormente, de ser necesario, con dextrosa 5% o cloruro de sodio inyectable 0,9% hasta concentraciones tan bajas como 0,5 mg/ml.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2- 8ºC, a menos que la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Carboplatino – Fármacos mielosupresores

El uso concurrente de carboplatino con otras terapias mielosupresoras puede

necesitar ajustes en la dosis o frecuencia de administración de carboplatino con

el fin de minimizar los efectos mielosupresores aditivos.

Carboplatino – cisplatino

En pacientes previamente tratados con cisplatino, el uso de carboplatino puede empeorar la neurotoxicidad u ototoxicidad pre existente inducida por cisplatino.

Carboplatino – drogas nefrotóxicas

Carboplatino tiene un potencial nefrotóxico limitado, pero la terapia concomitante con compuestos nefrotóxicos puede aumentar o exacerbar la toxicidad debida a cambios inducidos por carboplatino en el aclaramiento renal.

Carboplatino – vacunas (virus inactivos)

Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con carboplatino, la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El intervalo entre la discontinuación demedicación que provoca inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y el tipo de medicación inmunosupresora utilizada, la enfermedad subyacente y otros factores; los estimados varían de 3 meses a 1 año.

Carboplatino – vacunas (virus activos)

Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con carboplatino, el uso simultáneo con una vacuna de virus activos puede potenciar la multiplicación del virus de la vacuna y/o disminuir la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes debe emprenderse solamente con extrema cautela después de una revisión cuidadosa de la condición hematológica del paciente y solamente con el conocimiento y consentimiento del médico que atiende la terapia con carboplatino. El intervalo entre la discontinuación de la medicación que provoca la inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y tipo de medicación inmunosupresora utilizada, la enfermedad subyacente y otros factores; los estimados varían entre 3 meses a 1 año.

Los pacientes con leucemia en remisión no deben recibir vacunas de virus activos hasta por lo menos 3 meses después de la última quimioterapia.

Además, la inmunización con la vacuna de polio oral debe posponerse en personas con un contacto cercano al paciente, especialmente los miembros de la familia.

Uso en Embarazo y lactancia:

Categoría D.

Carboplatino puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. El carboplatino es embriotóxico y teratogénico en ratas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o la paciente se embaraza mientras recibe esta droga, debe ser informada de los potenciales riesgos para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser informadas para evitar el embarazo.

Lactancia

No se sabe si la droga se excreta por la leche materna. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por la leche y teniendo en cuenta el potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia si la madre está bajo tratamiento con carboplatino.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No hay antídoto conocido para la sobredosificación por carboplatino.

Las posibles complicaciones de la sobredosis podrían estar relacionadas con la mielosupresión como también con el deterioro de la función hepática y renal.

El uso de dosis mayores a las recomendadas de carboplatino se asoció a pérdida de la visión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XA02

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, Otros agentes antineoplásicos, Compuestos del platino.

Carboplatino es un análogo sintético del cisplatino. Como el cisplatino, el carboplatino interfiere con el ADN formando entrecruzamientos intra e intercatenarios en células expuestas al fármaco. La reactividad sobre el ADN ha sido correlacionada con citotoxicidad.

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

En los pacientes con aclaramiento de creatinina de 60 ml/min o mayor, los valores plasmáticos del carboplatino disminuyen en una forma bifásica luego de

30 minutos de infusión intravenosa (IV) con una dosis entre 300 a 500 mg/m^2.

Las concentraciones plasmáticas de carboplatino disminuyen siguiendo una curva bifásica con una vida media alfa y beta de 1,6 horas y 3 horas, respectivamente. El aclaramiento corporal total, el volumen aparente de

distribución y el tiempo de residencia media del carboplatino fueron de 4,4 l/h, 16 l y 3,5 h, respectivamente. Los valores de C_{max} y el área bajo de curva (ABC) aumentaron en forma lineal con la dosis, aunque este aumento fue ligeramente mayor que la dosis proporcional. Por lo tanto carboplatino tiene una farmacocinética lineal entre una dosis de 300 a 500 mg/m^2.

El carboplatino no se une a proteínas plasmáticas. No se encontraron en el plasma cantidades significativas de especies de platino ultra filtrable, libres de proteína, distinta a Carboplatino. Sin embargo, el platino del carboplatino se une en forma irreversible a las proteínas plasmáticas y se elimina lentamente con una vida media de 5 días.

La mayor ruta de eliminación del carboplatino es la excreción renal. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 60 ml/min o mayor, excretan un 70% de la dosis en la orina dentro de las 12 a 16 horas de ser administrado. Todo el platino eliminado en las 24 horas es como carboplatino. Solamente del

3 al 5% del platino administrado se excreta en orina entre las 24 y 96 horas.

En pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min, tanto el aclaramiento renal como el aclaramiento corporal total de carboplatino disminuye con la disminución del aclaramiento de creatinina. Por tal motivo, la dosis de CARBOXTIE® debe ser menor en esos pacientes. No se dispone de datos suficientes para determinar si existe excreción biliar o intestinal.

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

Como con todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones especiales para la manipulación y eliminación seguras.

1) Solamente el personal entrenado debe reconstituir o diluir el fármaco.

Las mujeres embarazadas no deben estar involucradas en el proceso de manipulación.

2) La manipulación debe ser realizada en un área designada, idealmente en

un flujo laminar vertical (gabinete de seguridad biológica – clase II). La superficie de trabajo debe estar cubierta por un papel absorbente

apoyado sobre un plástico desechable.

3) Debe llevarse una vestimenta protectora adecuada, por ejemplo guantes de PVC, anteojos de seguridad, ropa y máscaras desechables. En caso de un contacto con los ojos, se debe lavar con cantidades de agua o solución salina.

) Deben utilizarse jeringas y equipos con ajustes Luer-Lock. La posible formación de aerosoles puede reducirse utilizando agujas de gran calibre y agujas con salida de aires.

5) Todo el material utilizado, agujas, jeringas, frascos ampolla y otros elementos que hayan estado en contacto con la droga deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000°C o más. Los desperdicios deben recibir un tratamiento similar. El desecho líquido puede arrojarse junto con cantidades copiosas de agua.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de diciembre de 2021.