

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CARBOPLATINO (Carboplatino)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV
Fortaleza:	150 mg/15 mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar con 15 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ.
Fabricante, país:	BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT. LTD., MAHARASHTRA, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-10-109-L01
Fecha de Inscripción:	24 de junio de 2010
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Carboplatino (Se adiciona un 5% de exceso)	150,0 mg*
Agua para inyección c.s.p. 1,0 mL	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento inicial de carcinoma de ovario avanzado:

Es indicado para el tratamiento de ovario avanzado en combinación establecida con otros agentes quimioterapéuticos aprobados, una de las cuales consiste en Carboplatino y Ciclofosfamida.

Dos estudios aleatorizados controlados conducidos por la NCIC y SWOG con Carboplatino vs Cisplatino, ambos en combinación con Ciclofosfamida, han demostrado una supervivencia global equivalente en los dos grupos.

Es limitado el poder estadístico para demostrar equivalencia en los índices de respuesta completa patológica global y supervivencia (< 3 años) a largo plazo debido al pequeño número de pacientes con estos resultados: el pequeño número de pacientes con tumor residual < 2 cm después de una cirugía inicial también limita el poder estadístico para demostrar equivalencia en este subgrupo.

Tratamiento secundario de carcinoma de ovario avanzado:

El Carboplatino es indicado para el tratamiento paliativo de pacientes con carcinoma de ovario recurrente después de una quimioterapia previa, incluyendo pacientes que han sido tratados previamente con Cisplatino y dentro del grupo de pacientes, aquellos que han desarrollado enfermedades progresivas mientras recibían un tratamiento con Cisplatino pueden tener un índice de respuesta disminuido.

Contraindicaciones:

El Carboplatino no debe ser usado en pacientes con insuficiencia renal severa preexistente (aclaramiento de creatinina a 20 mL/min o menor).

No debe ser usada en pacientes severamente mielosuprimidos. Es también contraindicada en pacientes con una historia de reacciones alérgicas al Carboplatino o a otros compuestos que contengan platino.

Precauciones:

General:

Los sets de administración intravenosa con partes de aluminio no deben ser usados para la administración y preparación de este medicamento, ya que pueden entrar en contacto con el Carboplatino, reaccionando y causando formación de precipitado y pérdida de potencia.

Carcinogénesis, Mutagénesis e Infertilidad: El potencial carcinogénico del Carboplatino no ha sido estudiado, pero componentes con mecanismos de acción y perfiles de mutagenicidad similares han reportado ser carcinogénicos. El Carboplatino muestra ser mutagénico, tanto in vivo como in vitro. También muestra ser embriotóxico y teratogénico en ratas recibiendo la droga durante la organogénesis.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Supresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) es dependiente de la dosis y la toxicidad limitante de dosis. Deben ser realizados frecuentemente conteos de sangre periférica mientras dure el tratamiento con Carboplatino y cuando sea apropiado, hasta que sea alcanzada la recuperación.

El nadir medio ocurre a los 21 días en pacientes recibiendo Carboplatino como agente simple. En general, ciclos intermitentes simples con Carboplatino no deben repetirse hasta que el conteo de plaquetas, leucocitos y neutrofílico se hayan recuperado.

Puesto que la anemia es acumulativa, pueden ser necesarias transfusiones durante el tratamiento con Carboplatino, particularmente en pacientes que reciben tratamientos prolongados.

La supresión de la médula ósea es incrementada en pacientes quienes han recibido previas terapias, especialmente regímenes incluyendo Cisplatino. La supresión de médula es también aumentada en pacientes con disfunción hepática. Deben ser reducidas las dosis iniciales de Carboplatino y realizar cuidadosamente conteos de sangre entre ciclos. El uso de Carboplatino en combinación con otros supresores de la médula tiene que estar muy cuidadosamente proyectado con respecto a la dosis y tiempo, con vista a minimizar los efectos aditivos.

El Carboplatino tiene potencial nefrotóxico limitado, pero el tratamiento combinado con otros aminoglucósidos ha resultado en incremento de la toxicidad renal y/o audiológica y debe ser ejercida con precaución cuando un paciente recibe ambos medicamentos.

El Carboplatino puede inducir emesis, la cual puede ser más severa en pacientes que previamente recibieron tratamiento emetogénico. La incidencia e intensidad de la emesis puede ser reducida usando antieméticos previamente. A pesar de no existen datos conclusivos de la eficacia con los siguientes esquemas de Carboplatino, alargamiento de la duración de una administración intravenosa simple a 24 horas o dividiendo la dosis total en 5 días consecutivos ha dado como resultado emesis reducida.

Aunque la neurotoxicidad es infrecuente, se incrementa la incidencia en pacientes mayores de 65 años y en pacientes previamente tratados con Cisplatino. Neurotoxicidad inducida por Cisplatino preexistente no empeora en alrededor del 70 % de los pacientes recibiendo Carboplatino como tratamiento secundario.

Se reporta pérdida de visión, la cual puede ser completada por luces y colores, después del uso de Carboplatino para inyección con dosis más altas que las recomendadas en el inserto. La visión parece recuperarse totalmente o en una extensión significativa unas semanas después de esas altas dosis.

Como en el caso de otros compuestos que se relacionan con platino, las reacciones alérgicas al Carboplatino pueden reportarse. Estas pueden presentarse unos minutos después de la administración y deben ser manejadas con tratamiento de apoyo apropiado.

Se han presentado anormalidades severas de la función hepática y renal a dosis muy altas (> 5 veces de la dosis recomendada como agente simple).

Efectos indeseables:

Toxicidad Hematológica:

Mielosupresión es la toxicidad limitante de dosis del Carboplatino. A dosis máxima tolerada de Carboplatino administrado como simple agente, trombocitopenia, con nadir de conteos de plaquetas de menos que $50 \times 10^9/L$, ocurre aproximadamente en la cuarta parte de los pacientes.

El nadir generalmente ocurre entre los 14 y 21 días, con recuperación a los 35 días de establecido el tratamiento. Leucopenia también ocurrió en aproximadamente el 14 % de los pacientes, pero a partir del día del nadir (14 – 28). la recuperación generalmente ocurre lentamente entre los 42 días de establecido el tratamiento.

Neutropenia con conteo de agranulocitos por debajo de $1 \times 10^9/L$ ocurre en la quinta parte de los pacientes. Anemia con valores de hemoglobina por debajo de 11 g/dL se observaron en más de 2-3 de los pacientes con valores normales iniciales.

La mielosupresión puede ser más severa y prolongada en pacientes con insuficiencia renal, tratamiento extensivo previo, estado de desempeño pobre y edad por encima de 65 años.

La mielosupresión se agrava con terapia combinada de Carboplatino con otros compuestos mielosupresivos. Es generalmente reversible y no es acumulativa cuando el Carboplatino es usado como un simple agente y a la dosis y las frecuencias de administración recomendadas.

Se reportan ocasionalmente complicaciones infecciosas. También se han reportado complicaciones hemorrágicas, generalmente menores.

Nefrotoxicidad:

Toxicidad renal no es usualmente limitante de dosis en pacientes que reciben Carboplatino, no se requieren medidas preventivas, tales como hidratación o diuresis forzadas. No obstante, pueden ocurrir incrementos en los niveles de creatinina en suero y urea en sangre. Puede también ser observado deterioro de la función renal, el cual está definido por una disminución en el aclaramiento de creatinina por debajo de 60 mL/min. La incidencia y severidad de la nefrotoxicidad puede incrementarse en pacientes quienes tienen deterioro de la función renal antes de ser tratados con Carboplatino. No está claro si una hidratación programada apropiada puede superar tal efecto, pero se requiere la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en presencia de severas alteraciones en las pruebas de la función renal.

Han sido reportadas disminuciones de los electrolitos séricos (sodio, magnesio, potasio y calcio) después del tratamiento con Carboplatino pero no se ha reportado ser lo suficientes severas para causar la aparición de signos clínicos o síntomas.

Se reportan casos de hiponatremia. Síndrome hemolítico urémico se reporta raramente.

Toxicidad Gastrointestinal:

Ocurren náuseas y vómitos en alrededor del 15 % de los pacientes recibiendo Carboplatino; en alrededor de la mitad de ellos se reportan vómitos y la quinta parte sufre emesis severa. Las náuseas y vómitos usualmente desaparecen a las 24 después del tratamiento y son sensibles (pueden prevenirse) a la medicación con antieméticos.

La quinta parte de los pacientes no experimentan náuseas y vómitos. Se reportan casos de anorexia.

Reacciones alérgicas:

Se reportan reacciones alérgicas infrecuentes al Carboplatino, ejemplo: rash eritematoso, fiebre sin causa aparente o prurito. Han ocurrido raramente anafilaxis, angioedema y reacciones anafilácticas incluyendo broncoespasmos, urticaria y edema facial. Estas reacciones son similares a las observadas después de una administración de otros compuestos que contienen platino y puede ocurrir en minutos. La incidencia de reacciones alérgicas puede incrementarse con exposiciones previas a tratamiento con platino; sin embargo, las reacciones alérgicas han sido observadas bajo exposición inicial a Carboplatino. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente por posibles reacciones alérgicas y tratamiento de apoyo conducido apropiadamente.

Ototoxicidad:

Ha sido reportada en 15 % de los pacientes tratados con Carboplatino, disminución subclínica en la agudeza auditiva, consistiendo de pérdida de audición a altas frecuencias (4000-8000 Hz) determinada por audiograma. Sin embargo, sólo el 1 % de los pacientes presentan síntomas clínicos, manifestados en la mayoría de los casos por zumbido en los oídos. En pacientes que han sido tratados previamente con Cisplatino y han desarrollado pérdida de la audición relacionado a tal tratamiento, la disfunción auditiva puede persistir o empeorar.

En dosis más altas que la recomendada en combinación con otros agentes ototóxicos, se han reportado ocurrir pérdida de la audición en pacientes pediátricos cuando fue administrada una solución de Carboplatino.

Neurotoxicidad:

La incidencia de neuropatía periférica después del tratamiento con Carboplatino es de 4 %. La toxicidad en la mayoría de los pacientes es limitada a parestesias y disminución de reflejos del tendón profundo. La frecuencia e intensidad de estas reacciones adversas se incrementan en pacientes mayores o aquellos que han sido tratados previamente con Cisplatino.

La parestesia presente antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, particularmente es relacionada a tratamientos previos con Cisplatino, puede persistir o empeorarse con el uso de Carboplatino.

Toxicidad ocular:

Alteraciones visuales transitorias, algunas veces incluyendo pérdida de la vista han sido reportadas raramente con tratamientos con platino. Esta es asociada generalmente a tratamiento con altas dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Otros:

Han sido reportadas anomalías en las pruebas de función hepática (generalmente leves a moderadas) con Carboplatino en alrededor de un tercio de los pacientes con valores normales de base. El nivel de fosfatasa alcalina es aumentado más frecuentemente que SGOT, SGPT o bilirrubina total. La mayoría de estas anomalías se recuperan espontáneamente durante el curso del tratamiento.

Han ocurrido evidencias de infección en eventos infrecuentes consistiendo en alteración del gusto, astenia, alopecia, fiebre y escalofríos.

Posología y método de administración:

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.

El Carboplatino debe ser usado solamente por vía intravenosa. La dosis recomendada en pacientes que no han sido tratados previamente con función renal normal es de 400 mg/m² administrado como dosis única en infusión intravenosa por 15 a 60 minutos. Alternativamente, ver la fórmula Calvert descrita a continuación:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC objetivo (mg/mL} \times \text{min)} \times [\text{GTR mL/min} + 25]$$

Estado de los pacientes tratados	Quimioterapia proyectada	AUC objetivo
No tratados previamente	Carboplatino como simple agente	5 – 7 mg/mL/min
Previamente tratados	Carboplatino como simple agente	4 – 6 mg/mL/min
No tratados previamente	Carboplatino + Ciclofosfamida	4 – 6 mg/mL

Nota: Con la fórmula Calvert, la dosis total de Carboplatino es calculada en mg no en mg/m².

El tratamiento no debe ser repetido hasta 4 semanas después del curso inicial de Carboplatino y/o hasta que el conteo neutrofílico sea al menos 2 000 células/mm³ y el conteo de plaquetas al menos de 100 000 células/mm³.

Es recomendada la reducción del 20-25 % de la dosis inicial para aquellos pacientes quienes presenten factores de riesgos tales como, tratamiento previo con mielosupresores y estados de bajo desempeño (ECOG-Zubrod 2-4 o Karnofsky por debajo de 80).

La determinación del nadir hematológico por conteos sanguíneos semanales durante el curso inicial del tratamiento con Carboplatino es recomendado para ajustes de dosis futuros.

Insuficiencia Renal:

El uso óptimo del Carboplatino en pacientes que presentan insuficiencia renal requiere un ajuste de dosis adecuada y monitoreos frecuentes tanto del nadir hematológico como de la función renal.

Terapia Combinada:

El uso óptimo del Carboplatino en combinación con otros agentes mielosupresores requiere ajustes de dosis de acuerdo con el régimen y esquema a adoptar.

Pediátricos:

No se ha usado el Carboplatino suficientemente en niños que permitan realizar recomendaciones de dosis específicas.

Ancianos:

Pueden ser necesarios ajustes en la dosis inicial y en las sucesivas dependiendo de las condiciones físicas del paciente.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los efectos de compuestos nefrotóxicos pueden ser potenciados con el uso de Carboplatino.

Uso en Embarazo y lactancia:

El Carboplatino puede causar daño fetal cuando es administrado en embarazadas.

Este medicamento ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas. No existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Si es usado este medicamento durante el embarazo, o si la paciente lo concibe mientras recibe el tratamiento, ella debe ser informada del peligro potencial al feto. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar el embarazo.

Lactancia:

No se conoce si el Carboplatino es excretado en la leche materna. Puesto que es una posibilidad de toxicidad secundaria en niños lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia si la madre es tratada con este medicamento.

Uso en niños: No ha sido establecida la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se conoce antídoto para la sobredosificación por Carboplatino. Las complicaciones anticipadas de sobredosificación pueden ser supresión secundaria a la médula ósea o toxicidad hepática.

Propiedades farmacodinámicas:

El Carboplatino es un agente antineoplásico con actividad demostrada contra varios tipos de células humanas y de murinos. Su actividad es similar a la del Cisplatino contra un amplio rango de tumores independientemente del sitio de implantación.

Técnicas de elución y estudios ligados al ADN demostraron modos de acción similares cuantitativamente de Carboplatino y Cisplatino. El Carboplatino al igual que el Cisplatino, induce cambios en la conformación superhelicoidal del ADN, el cual es consistente con "Efecto de acortamiento del ADN".

FARMACOLOGÍA:

El Carboplatino, al igual que el Cisplatino, produce predominantemente enlaces cruzados con el ADN en lugar de ligarse a las proteínas. Este efecto aparentemente ocurre en el círculo de células no específicas. La unión con moléculas de agua del Carboplatino, la cual parece producir las especies activas, ocurre a una velocidad más lenta que en el caso del Cisplatino. A pesar de esta diferencia, aparece que tanto el Carboplatino como el Cisplatino inducen igual número de enlaces cruzados entre el medicamento y el ADN, causando lesiones y efectos biológicos equivalentes.

En pacientes con aclaramiento de creatinina de alrededor de 60 mL/min o mayores, los niveles en el plasma de Carboplatino intacto decae en forma bifásica después de una infusión intravenosa de 300 a 500 mg/m² de Carboplatino. La vida media plasmática (α) es de 1,1 a 2 horas (N= 6) y la postdistribución en el plasma (β) de 2,6 a 5,9 h (N= 6). La eliminación total, el volumen aparente de distribución y el término de estadio del Carboplatino son de 4,4 L/h, 16 L y 3,5 h, respectivamente.

Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo las curvas de concentración vs tiempo desde 0 a infinito (AUC 0- ∞) se incrementan linealmente con la dosis, aunque el aumento fue ligeramente más

proporcional que la dosis. El Carboplatino exhibe una farmacocinética lineal en los rangos de dosis estudiados (300 mg/m² a 500 mg/m²).

El Carboplatino no se encuentra en las proteínas plasmáticas. Cantidades insignificantes de proteínas libres y otras especies que contienen platino ultrafiltrable están presentes en el plasma. Sin embargo, el platino del Carboplatino se une irreversiblemente a las proteínas plasmáticas y es eliminado lentamente con una vida media mínima de 5 días.

La mayor vía de eliminación del Carboplatino es la excreción renal. Los pacientes con aclaramientos de creatinina de aproximadamente 60 mL/min o más, excretan el 65 % de la dosis en la orina en 12 horas y 71 % de la dosis en 24 horas. Todo el platino en la orina de 24 horas es presentado como Carboplatino. Sólo del 3 al 5 % del platino administrado es excretado en la orina entre las 24 horas y 96 horas. Estos datos no son suficientes para determinar si ocurre excreción biliar.

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

Ver Farmacodinamia.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2016.