

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CARBOXTIE® carboplatino
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para solución inyectable IV
<b>Fortaleza:</b>	150 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS BAGÓ S.A., La Habana, Cuba.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIOS IMA S.A.I.C., Buenos Aires, República Argentina. Formulación, llenado y acondicionador primario. BIOPROFARMA BAGÓ S.A., Buenos Aires, República Argentina. Acondicionador secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-05-091-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	31 de mayo de 2005
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
carboplatino	150,0 mg
manitol	
<b>Plazo de validez:</b>	Producto sin reconstituir: 24 meses Producto reconstituido: 8 horas
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

El carboplatino está indicado en el tratamiento del carcinoma de ovario.

Está también indicado en el tratamiento paliativo del carcinoma de ovario refractario a la quimioterapia estándar, aunque haya incluido o no cisplatino. Está indicado para el tratamiento inicial del carcinoma de ovario avanzado en combinación con otros agentes quimioterápicos.

También indicado en el tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas

### Contraindicaciones:

Ascitis

Hemorragias importantes

Depresión de la médula ósea.

Varicela en actividad o exposición reciente

Herpes zóster

Deterioro de la audición

Infecciones

Deterioro de la función renal

Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.

Debe tener especial precaución en pacientes que han tenido previamente terapia con drogas citotóxicas o terapia radiante.

**Precauciones:**

Los pacientes con hipersensibilidad al cisplatino o a otros agentes que contienen platino también pueden ser sensibles al carboplatino.

Pediatría: No se dispone de información en cuanto a la relación entre edad y efectos del carboplatino.

Geriatría: En pacientes mayores de 65 años está aumentada la incidencia de neurotoxicidad periférica y la mielotoxicidad pueden ser más severas. Además, es más probable que los pacientes ancianos tengan deterioro de la función renal, pudiendo requerir una reducción en la dosis utilizada y un cuidadoso recuento sanguíneo.

Los efectos mielodepresores del carboplatino pueden provocar una incidencia incrementada de infecciones microbianas, retardo en la cicatrización y hemorragia gingival. Siempre que sea posible, conviene terminar cualquier trabajo dental antes de iniciar la terapia con carboxtie, o esperar hasta que el recuento sanguíneo haya vuelto a la normalidad para realizarlo. Los pacientes deben ser instruidos acerca de una correcta higiene bucal durante el tratamiento con carboxtie, incluyendo el uso adecuado de cepillos dentales, hilo dental y escurbadientes.

El carboplatino raramente puede causar micosis o estomatitis, las cuales están asociadas con considerable molestia.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

La supresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia y/o trombocitopenia, es dosis dependiente y también es el factor limitante de la medicación. Debe controlarse frecuentemente el recuento sanguíneo periférico durante el tratamiento con carboxtie. La máxima disminución ocurre aproximadamente a los 21 días de iniciada la terapia en pacientes que reciben carboxtie como única medicación. En general no deben repetirse los ciclos con carboxtie hasta que el recuento de leucocitos y plaquetas se haya recuperado.

Debido a que la anemia es acumulativa, pueden necesitarse transfusiones durante el tratamiento con carboxtie, particularmente en pacientes bajo tratamiento prolongado.

La depresión de la médula ósea está aumentada en pacientes que recibieron previamente terapia con drogas citotóxicas, especialmente cisplatino. La depresión de la médula ósea también está aumentada en pacientes con deterioro de la función renal. Las dosis iniciales de carboxtie en estos pacientes debe ser menor a lo habitual y el recuento sanguíneo debe controlarse entre los ciclos de medicación.

Para minimizar los efectos aditivos debe tenerse cuidado al usar carboxtie con otra medicación mielodepresora en lo que se refiere a las dosis y al tiempo de empleo. El carboplatino tiene nefrotoxicidad potencial limitada, pero el tratamiento concomitante con aminoglucósidos puede producir un aumento de la toxicidad renal y/o auditiva, debiendo prestar especial atención a los pacientes que usen ambas drogas.

El carboxtie puede inducir vómitos, que pueden ser más severos en pacientes que recibieron

Previamente una terapia emetogénica. La incidencia y la intensidad de los vómitos pueden reducirse premedicando al paciente con antieméticos.

Aunque la neurotoxicidad periférica es infrecuente, puede aumentar su incidencia en pacientes mayores de 65 años y en pacientes que recibieron previamente cisplatino. Después del uso de dosis más elevadas que las recomendadas de carboplatino puede haber pérdida de visión, la cual puede ser total para los colores claros. La visión puede recuperarse totalmente dentro de las semanas siguientes a la interrupción de la administración de carboplatino.

Como en el caso de otros compuestos con platino, pueden observarse reacciones alérgicas que pueden aparecer pocos minutos después de la administración de carboxtie, estas deben manejarse con la terapia antialérgica apropiada. Dosis mayores de cuatro veces la dosis recomendada, pueden provocar anomalías del funcionamiento hepático.

**Efectos indeseables:**

Algunos de los “efectos adversos” de la terapia antineoplásica son inevitables y representan la acción farmacológica de la medicación. Algunos de estos, por ejemplo, leucopenia y trombocitopenia, se usan como parámetros para ajustar la dosis.

El carboplatino causa, de manera poco frecuente, toxicidad renal leve, que puede ser detectada mediante ensayos de la función renal.

Efectos adversos de incidencia más frecuentes que necesitan atención médica relacionada a la dosis:

Anemia, generalmente asintomática. La anemia puede ser acumulativa, y suele requerir de transfusiones.

Menos frecuentemente, cansancio o debilidad inusuales, relacionados generalmente a astenia.

Leucopenia o neutropenia.

Dolor en el lugar de la inyección.

Trombocitopenia.

Leucopenia y trombocitopenia, el nadir en el recuento de leucocitos y plaquetas ocurre después de 21 días y generalmente se recupera el recuento a los 30 días. El nadir en el recuento de granulocitos generalmente ocurre entre los 21 y 28 días y el recuento normal usualmente se recupera a los 35 días.

La leucopenia y trombocitopenia son dosis-dependiente y acumulativas.

Con incidencia menos frecuente puede aparecer:

Reacción alérgica.

Neurotoxicidad periférica

Ototoxicidad

**Posología y método de administración:**

Se recomienda que el Carboxtie sea administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en quimioterápicos. También es recomendable que el equipamiento y la medición necesaria para contrarrestar un shock anafiláctico (incluyendo adrenalina, oxígeno, antihistamínicos y corticoides) estén disponibles en cada administración de Carboplatino.

La dosis debe ajustarse a los requerimientos individuales de cada paciente, basándose en la respuesta clínica y en la aparición o severidad de la toxicidad.

El Carboxtie puede usarse en combinación con otras drogas en distintos regímenes de dosificación. Por lo tanto, pueden alterarse la incidencia y/o severidad de los efectos secundarios, pudiéndose usar diferentes dosis (generalmente reducidas.)

Se recomienda que el Carboxtie sea administrado como infusión intravenosa continua en un periodo de 24 horas o dividiendo la dosis total en 5 dosis pulsátiles diarias, esta forma de administración parece reducir las náuseas y los vómitos pero no la nefrotoxicidad ni la ototoxicidad.

No se requiere hidratación pre o post tratamiento ni diuresis forzada.

Se recomienda que los ciclos de Carboxtie sean administrados con una frecuencia no menor a las 4 semanas, para permitir la recuperación de la médula ósea.

No se recomienda que la administración consecutiva de Carboxtie antes de que el recuento de plaquetas vuelva a un nivel de  $100.000/\text{mm}^3$  y el recuento de leucocitos sea de por lo menos de  $2.000/\text{mm}^2$

Se deben tener precauciones especiales con pacientes que desarrollen trombocitopenia como resultado de la administración de Carboxtie. Estas incluyen extremo cuidado cuando se apliquen procedimientos invasivos, inspección regular de sitios intravenosos, piel (incluyendo área perirectal) y superficies de membranas mucosas buscando signos de hemorragia o hematomas, limitar la frecuencia de inyección en vena y evitar la inyección intramuscular, analizar orina, vómito, materia fecal, y secreciones buscando sangre oculta; cuidado en el uso de cepillos dentales, hilo dental, escarbadiantes, hojas de afeitar y cortaúñas, evitar constipación, tener cuidado de posibles caídas, etc.

Los pacientes tratados deben evitar el consumo de alcohol y aspirina debido al riesgo de sangrado gastrointestinal. Pueden requerirse transfusiones de plaquetas.

Debe prestarse mucha atención a las infecciones en los pacientes que presenten leucopenia. Podría necesitarse apoyo antibiótico. En los pacientes neutropénicos que desarrollen fiebre, debe iniciarse un tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, dejando pendientes los cultivos bacterianos y los diagnósticos apropiados.

Posología para adultos: Carcinomas avanzado de ovario tratamiento inicial: inyección intravenosa, 300 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en combinación con 600 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida una vez cada cuatro semana (día 1) durante 6 ciclos.

Carcinoma de ovario refractario a otro tratamiento: inyección intravenosa, 360 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una vez cada cuatro semana (día1).

Nota: en pacientes con un clearance de creatinina de 41-59 ml/minutos se recomienda una dosis inicial de 250 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con una clearance de creatinina de 160-40 ml/minuto se recomienda una dosis inicial de 200 mg/m<sup>2</sup>.

Nadir después de la dosis previa (células /mm <sup>3</sup>		% de la dosis previa a ser suministrada
Neutrófilos	Plaquetas	
>2000	>100.000	125
500 – 2000	50000 – 100000	100
<500	<50000	75

Ajuste de dosis sugerida para dosis consecutivas

Los pacientes ancianos pueden requerir dosis menores.

Reconstitución: Carboxtie se reconstituye para su uso intravenoso agregando 15 ml de agua para inyección, dextrosa 5% o cloruro de sodio 0,9% en el vial de 150 mg, respectivamente, produciendo una solución que contiene 10 mg de carboplatino por ml. La solución resultante puede ser diluida hasta una concentración tan baja como 0,5 mg por ml con dextrosa 5 % o con cloruro de sodio 0,9 %.

Manejo de la droga:

Como todas las preparaciones citotóxicas deben tomarse precauciones para su preparación, manipulación y eliminación seguras.

Solamente el personal entrenado debe manipular la droga. Esta operación debe excluir mujeres embarazadas.

La manipulación debe realizarse en un área especialmente designada. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente laminado sobre plástico descartable.

Debe llevarse vestimenta protectora adecuada, es decir, guantes de PVC, anteojos de seguridad, ropas y máscaras desechables. En caso de contacto con los ojos o mucosas se debe lavar con abundante agua o solución salina.

Utilizar jeringas y equipos con ajuste LUER LOCK

Todo el material no utilizado, agujas, jeringas, ampollas y otros elementos que hayan estado en contacto con drogas citotóxicas deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000°C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar.

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

Interacciones medicamentosas:

Depresores de la médula ósea.

Vacunas a virus vivos. Debido a que los mecanismos normales de defensa pueden estar suprimidos por la terapia con carboplatino, el uso conjunto con una vacuna a virus vivos puede potenciar la replicación del virus de la vacuna, pueden aumentar los efectos secundarios/ adversos de la vacuna y/o puede disminuir la respuesta inmunológica de la huésped a la vacuna. La inmunización de estos pacientes debe llevarse a cabo solamente con estricta precaución después de analizar el estado inmunológico del paciente y solamente con el consentimiento del médico que está manejando la terapia del paciente con carboplatino. El intervalo entre la suspensión de la medicación que causa inmunosupresión y la restauración de la habilidad del paciente para responder a la vacuna depende de la

intensidad y tipo de inmunosupresión que causa la medicación usada, la enfermedad subyacente y otros factores; la estimación varía entre 3 meses a 1 año. Los pacientes con leucemia en remisión no deben recibir vacunas a virus vivos hasta 3 meses después de la última quimioterapia. Además la inmunización con vacuna oral a poliovirus debe posponerse en las personas en contacto cercano con el paciente, especialmente familiares.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo: El carboplatino es embriotóxico y teratogénico en ratas. Generalmente se recomienda evitar el uso de antineoplásicos durante el primer trimestre de embarazo. Aunque la información disponible en humanos es limitada debido a las relativamente pocas situaciones de administración de antineoplásicos durante el embarazo, debe considerarse el efecto mutagénico, teratogénico y carcinogénico potencial de este tipo de medicaciones. Pueden considerarse los mismos efectos adversos en el feto que en adultos. Las mujeres en edad fértil deberán ser alertadas de este riesgo para evitar el embarazo durante la terapia con carboplatino. Aunque no se sabe si el carboplatino se excreta en la leche materna humana, no se recomienda el amamantamiento durante la terapia con carboplatino.

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

No se ha descrito hasta el momento

#### **Sobredosis:**

Sobredosificación: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: L01AX02, Compuestos del platino.

El carboplatino tiene un mecanismo de acción similar al de los agentes alquilantes. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción, se postula que es similar al de los agentes alquilantes bifuncionales, que posiblemente consista en entrecruzamiento entre las cadenas de DNA. No es específico de alguna fase del ciclo celular.

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

Su unión a proteínas es muy baja, sin embargo, el platino del carboplatino se une en forma irreversible a las proteínas plasmáticas y se elimina lentamente con una vida media mínima de cinco días.

La biotransformación es por hidrólisis en solución a las formas activas que reaccionan con el ADN y a una velocidad menor que el cisplatino.

En los pacientes con un clearance de creatinina mayor o igual a 60 ml/min, los niveles plasmáticos de carboplatino decaen en forma bifásica después de una infusión intravenosa de 30 minutos y dosis de 300 a 500 mg/m<sup>2</sup>. La vida media plasmática inicial (alfa) es de 1,1 a 2,0 horas y en la fase beta post distribución de 2,6 a 5,9 horas. El clearance total corporal, volumen de distribución aparente y el tiempo de permanencia son de 4,4 L/hora, 16 L y 3,5 horas, respectivamente.

La eliminación es renal en un 71 % dentro de las 24 horas, con un clearance corporal total y carboplatino disminuye de la misma manera que el clearance de creatinina.

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

Carboplatino es una droga antineoplásica citotóxica, y como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tener precaución en el manejo de este fármaco. Se

recomienda el uso de guantes y barbijo. Si la solución contacta con la piel o mucosas se debe lavar inmediatamente con agua y jabón.

Ya que se trata de una droga citotóxica, se recomienda la implementación de normas adecuadas para el descarte del material empleado en la preparación y administración de las diluciones de carboxtie, como: guantes, agujas, jeringas, viales y medicación no utilizada.

No deben usarse agujas o material de aluminio que entre en contacto con la droga debido a que ésta puede precipitar y disminuir su potencia.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2018.