



Carboplatino GP Pharm

Carboplatino 150 mg - 450 mg



GP Pharm

Polvo liofilizado para inyectable

Composición:

Cada frasco ampolla de **Carboplatino GP Pharm** contiene:
Carboplatino.....150 mg
Excipientes: Manitol

Cada frasco ampolla de **Carboplatino GP Pharm** contiene:
Carboplatino.....450 mg
Excipientes: Manitol

Acción Terapéutica: Carboplatino es un complejo de coordinación del platino, análogo sintético del Cisplatino. Como el Cisplatino, el Carboplatino interfiere con el DNA formando entrecruzamientos intra e intercatenarios en células expuestas al fármaco. La reactividad al DNA ha sido correlacionada con citotoxicidad
Código ATC: L01XA02

Indicaciones:

Tratamiento inicial del carcinoma de ovario avanzado: Carboplatino GP Pharm está indicado para el tratamiento inicial del carcinoma de ovario avanzado en combinación con otros agentes quimioterapéuticos aprobados. Un régimen de combinación establecido consiste en Carboplatino y Ciclofosfamida. Se realizaron dos estudios clínicos en los cuales los pacientes se eligieron al azar y se trataron un grupo con Carboplatino y el otro con Cisplatino y ambos conjuntamente con Ciclofosfamida. Los resultados han demostrado que, en general, la supervivencia de ambos grupos es equivalente.

Existe una limitada capacidad estadística para demostrar la equivalencia en valores de completa respuesta patológica y la supervivencia a largo plazo (≥ 3 años) debido al bajo número de pacientes. El bajo número de pacientes con tumor residual < 2 cm después de la cirugía inicial limita también el poder estadístico para demostrar la equivalencia en este subgrupo.

Tratamiento secundario de carcinoma de ovario avanzado: Carboplatino GP Pharm está indicado para el tratamiento paliativo de los pacientes con carcinoma de ovario recurrente después de una quimioterapia previa, incluyendo aquellos pacientes que han sido anteriormente tratados con Cisplatino.

Dentro del grupo de pacientes tratados previamente con Cisplatino, aquellos que hayan desarrollado una enfermedad progresiva mientras recibían la terapia con Cisplatino pueden presentar una disminución en la respuesta.

Características farmacológicas:

Acción farmacológica:

El Carboplatino, como el Cisplatino, produce predominantemente uniones cruzadas intracatenarias en el ADN más que uniones cruzadas ADN-proteínas. Este efecto es aparentemente inespecífico del ciclo celular. Aparentemente, tanto el Carboplatino como el Cisplatino inducen igual número de uniones cruzadas droga-ADN, causando lesiones y efectos biológicos semejantes.

Farmacocinética:

En los pacientes con clearance de creatinina de alrededor de 60 ml/min o más los niveles plasmáticos de Carboplatino intacto decaen de manera bifásica pasados los 30 minutos de la inyección intravenosa de 300 a 500 mg/m². La vida media plasmática inicial es de 1,1 a 2 horas y la vida media plasmática luego de la distribución es de 2,6 a 5,9 horas. El clearance total es de 4,4 litros/hora y el volumen de distribución aparente es de 16 litros. Los valores de las curvas de C_{max} y ABC en función del tiempo aumentan linealmente con la dosis, aunque el aumento fue ligeramente superior a la dosis. El Carboplatino exhibe una farmacocinética lineal dentro del rango estudiado (300 a 500 mg/m²).

El Carboplatino no se une a proteínas plasmáticas. Sin embargo, el Platino libre, derivado del Carboplatino, se une irreversiblemente a las proteínas plasmáticas y se elimina lentamente con un mínimo de vida media de 5 días.

La principal ruta de eliminación del Carboplatino es la excreción renal. Los pacientes con clearance de creatinina de aproximadamente 60 ml/min o mayores excretan en la orina el 65% de la dosis a las 12 horas y el 71% de la dosis dentro de las 24 horas. Todo el

Platino presente en la orina de 24 horas se excreta como Carboplatino. Sólo un 3% a 5% del total de Platino administrado se excreta en la orina entre las 24 y 96 horas. No existen datos suficientes para determinar si ocurre excreción biliar. En pacientes con clearance de creatinina menor a 60 ml/min, el clearance total y el clearance renal de Carboplatino disminuyen proporcionalmente. Consecuentemente, la dosis en estos pacientes debe reducirse.

Dosificación:

Debe inspeccionarse visualmente la presencia de partículas o coloración previa a la administración de un producto parenteral, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Las agujas o equipos intravenosos que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con Carboplatino no deben utilizarse para la preparación o administración del fármaco. El aluminio reacciona con Carboplatino y forma un precipitado, provocando una pérdida de potencia.

Terapia de único agente: el Carboplatino, como único agente, ha demostrado su efectividad en pacientes con carcinoma de ovario recurrente a dosis de 360 mg/m² administrados por vía intravenosa 1 día cada 4 semanas. En general, los ciclos intermitentes de Carboplatino no deben repetirse hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 2.000 y el recuento de plaquetas de 100.000.

Terapia de combinación con Ciclofosfamida: en la quimioterapia del cáncer de ovario avanzado una combinación efectiva para pacientes sin tratamiento previo consiste en: Carboplatino: 300 mg/m² administrados de manera intravenosa en un día cada 4 semanas durante 6 ciclos.

Ciclofosfamida: 600 mg/m² administrados de manera intravenosa en un día cada 4 semanas durante 6 ciclos.

Los ciclos intermitentes de Carboplatino en combinación con Ciclofosfamida no deben repetirse hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 2.000 y el recuento de plaquetas de 100.000.

Recomendaciones para el ajuste de dosis:

El recuento de plaquetas previo al tratamiento y la determinación del rendimiento son factores importantes en el pronóstico de la severidad de la mielosupresión en pacientes previamente tratados.

Los ajustes sugeridos en las dosis para la terapia de único agente o la terapia combinada se muestran en la siguiente tabla. Los recuentos sanguíneos se realizaron semanalmente y las recomendaciones se basan en los valores mínimos post-tratamiento de plaquetas y neutrófilos:

Plaquetas	Neutrófilos	Ajuste de la dosis* (desde el primer curso)
> 100.000	< 2.000	125%
50-100.000	500-2.000	Sin ajustes
< 50.000	< 500	75%

*Porcentajes aplicados a Carboplatino como único agente o a ambos, Carboplatino y Ciclofosfamida, en combinación.

En los estudios controlados, las dosis también fueron ajustadas a niveles más bajos (50% a 60%) debido a mielosupresión severa.

El Carboplatino usualmente se administra mediante una infusión de 15 minutos de duración o menos. No es necesario llevar a cabo un tratamiento de hidratación previa o diuresis forzada antes o después del tratamiento.

Pacientes con la función renal dañada: Los pacientes con valores de clearance de creatinina por debajo de 60 ml/min tienen aumentado el riesgo de sufrir una supresión severa de la médula ósea.

En pacientes con daño renal que recibieron Carboplatino como terapia de único agente, la incidencia de leucopenia severa, neutropenia o trombocitopenia ha sido de alrededor del 25% cuando se emplearon las modificaciones que se especifican en la siguiente tabla:

Industria Argentina - Venta bajo receta archivada

Clearance de Creatinina Basal	Dosis Recomendada en el 1° día
41-59 ml/min	250 ml/min
16-40 ml/min	200 ml/min

Los datos disponibles de pacientes con la función renal severamente dañada (clearance de creatinina por debajo de 15 ml/min) también son limitados como para recomendar un tratamiento.

Preparación de la solución intravenosa: Inmediatamente antes de ser usado el contenido de cada vial debe ser reconstituido con Agua Estéril para inyección USP, Dextrosa 5% en Agua o Solución de Cloruro de Sodio al 0,9% para inyección según lo descrito en la siguiente tabla:

Vial	Volumen del diluyente
150 mg	15 ml
450 mg	45 ml

Todas estas diluciones se efectúan con Carboplatino 10 mg/ml.

El Carboplatino puede diluirse a concentraciones de 0,5 mg/ml con Dextrosa 5% en Agua o Solución de Cloruro de Sodio USP al 0,9% para inyección.

Reacciones adversas

La siguiente información de incidencia de efectos adversos, está basada en datos de 1893 pacientes con distintos tipos de tumores que recibieron Carboplatino como único agente.

Toxicidad Hematológica: La supresión de la médula ósea es limitante de la dosis. Se presentó trombocitopenia con un recuento de plaquetas por debajo de 50000/mm³ en el 25% de los pacientes (el 35% de los pacientes pretratados por cáncer de ovario); neutropenia con un recuento de granulocitos por debajo de 1.000 mm³ se dio en el 16% de los pacientes (el 21% de los pacientes pretratados por cáncer de ovario); ocurrió leucopenia con recuento de los glóbulos blancos por debajo de 2.000/mm³ en un 15% de los pacientes (26% de los pacientes pretratados por cáncer de ovario). Usualmente el punto más bajo de la concentración se presentó el día 21, en pacientes que recibieron terapia de único agente. En el día 28, el 90% de los pacientes tuvo un recuento de plaquetas por encima de 100.000/mm³, el 74% un recuento de neutrófilos por encima de 2.000/mm³ y el 67% un recuento de leucocitos por encima de 4.000/mm³. Usualmente la supresión de la médula es más severa en pacientes con la función renal dañada.

De cualquier manera los efectos hematológicos, usualmente reversibles, han resultado en complicaciones hemorrágicas o infecciosas en un 5% de los pacientes tratados con Carboplatino y la muerte relacionada con el uso de la droga se dio en menos del 1% de los pacientes. También se informó fiebre en pacientes con neutropenia.

Se observó anemia con hemoglobina menor a 11g/dl en 71% de los pacientes que iniciaron la terapia con un estado basal por encima de ese valor. La incidencia de anemia aumenta con el incremento de la exposición al Carboplatino.

Se administraron transfusiones al 26% de los pacientes tratados con Carboplatino (44% de los pacientes tratados previamente por cáncer de ovario).

La depresión de la médula ósea puede ser más severa cuando el Carboplatino es administrado en combinación con otros supresores de la médula ósea o con radioterapia.

Toxicidad Gastrointestinal: Se presentaron vómitos en un 65% de los pacientes, (81% de los pacientes previamente tratados por cáncer de ovario), y fueron severos en alrededor 1/3 de los pacientes. El Carboplatino, como único agente o en combinación, es menos emetogénico que el Cisplatino; de cualquier forma los pacientes previamente tratados

con agentes emetogénicos, especialmente Cisplatino, son más propensos a los vómitos. Náuseas solas se dieron en un adicional de 10% a 15% de los pacientes. Ambos, vómitos y náuseas, cesan durante las 24 horas posteriores al tratamiento y frecuentemente responden a las medidas antieméticas. Otros efectos gastrointestinales observados frecuentemente fueron: Dolor en un 17%; diarrea en 6% y constipación en el 6% de los pacientes.

Toxicidad Neurológica: Se observó neuropatía periférica en un 4% de los pacientes que recibieron Carboplatino, (6% de los pacientes previamente tratados por cáncer de ovario), y más frecuentemente con parestesia suave. La terapia del Carboplatino produce menos y menos severos efectos adversos neurológicos que la terapia del Cisplatino. De cualquier manera los pacientes mayores de 65 años y/o previamente tratados con Cisplatino, parecen tener incrementado el riesgo de contraer neuropatía periférica. En el 70% de los pacientes con neurotoxicidad periférica preexistente e inducida por el Cisplatino no empeoraron los síntomas durante la terapia con Carboplatino. Se han informado sólo en el 1% de los pacientes, ototoxicidad clínica y otras anomalías sensoriales como los defectos visuales y cambios en el gusto. Se informaron en el 5% de los pacientes síntomas en el Sistema Nervioso Central (SNC), y esto parece estar relacionado al uso de antieméticos.

Aunque la incidencia general de los efectos neurológicos periféricos inducidos por el Carboplatino es baja, los tratamientos prolongados, particularmente en pacientes previamente tratados con Cisplatino, puede causar neurotoxicidad acumulativa.

Nefrototoxicidad: Es poco común el desarrollo de resultados anormales en las pruebas de función renal, a pesar de que el Carboplatino a diferencia del Cisplatino ha sido administrado usualmente sin grandes volúmenes de hidratación y/o diuresis forzada. Las incidencias de pruebas de función renal anormal que han sido informadas son: 6% para creatinina sérica y 14% para el nitrógeno de urea en sangre (10% y 22% respectivamente, en pacientes pretratados por cáncer de ovario). Muchas de estas anomalías informadas han sido leves y cerca de la mitad de ellas fueron reversibles.

El clearance de creatinina demostró ser la medida más sensible de la función renal en pacientes que reciben Carboplatino, y parece ser la prueba más útil para relacionar el clearance de la droga con la supresión de la médula ósea.

El 27% de los pacientes que poseía un estado basal de 60 ml/min o más demostraron una disminución debajo de este valor durante la terapia de Carboplatino.

Toxicidad Hepática: Las incidencias de las pruebas de función hepática anormal en pacientes con estados basales normales se informaron como sigue: Bilirrubina Total 5%, SGOT 15% y Fosfatasa Alcalina 24% (5%, 19% y 37% respectivamente en pacientes previamente tratados por cáncer de ovario). Estas anomalías generalmente han sido suaves y reversibles en aproximadamente la mitad de los casos, aunque el rol del tumor metastásico en el hígado puede complicar el estado de muchos pacientes. Se informaron en una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy altas de Carboplatino y autotransplante de médula ósea, severas anomalías en la función hepática.

Cambios Electrolíticos: Se informaron las siguientes incidencias de disminución anormal de los valores de electrolitos en suero: Sodio 29%, Potasio 20%, Calcio 22% y Magnesio 29% (47%, 28%, 31% y 43% respectivamente en pacientes previamente tratados por cáncer de ovario). No se administró el refuerzo con electrolitos de manera concomitante con el Carboplatino y estas anomalías electrolíticas rara vez se asociaron con los síntomas.

Reacciones alérgicas: Se ha informado en un 2% de los pacientes hipersensibilidad al Carboplatino. Estas reacciones alérgicas fueron similares en naturaleza y severidad a las informadas con otros compuestos del Platino por ejemplo, rash, urticaria, eritema, prurito y raramente broncoespasmo e hipotensión. Estas reacciones se manejaron exitosamente con Epinefrina, Corticoesteroides y Antihistamínicos.

Otras: Las reacciones adversas más comunes fueron dolor y astenia; es muy probable la relación de estas reacciones con el tumor y la anemia. También se informó alopecia (3%), en un 6% o menos de los pacientes se presentaron efectos cardiovasculares, respiratorios, genitourinarios y de las mucosas. Los eventos cardiovasculares (falta cardíaca, embolia, accidentes cerebrovasculares) fueron fatales en menos del 1% de los pacientes y aparentemente no se relacionaron con la quimioterapia. Raramente se

informó Síndrome Urémico Hemolítico asociado con el cáncer.

Precauciones.

General: Las agujas y los sets de administración que contengan partes de Aluminio que puedan entrar en contacto con Carboplatino GP Pharm no se deben usar para la preparación o administración de la droga. El Aluminio puede reaccionar con el Carboplatino y causar formación del precipitado y pérdida de la potencia.

Interacciones: El Carboplatino puede potenciar los efectos renales de compuestos nefrotóxicos.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño de la Fertilidad: No ha sido estudiado el potencial carcinogénico del Carboplatino, pero se han informado como tales compuestos con similar mecanismo de acción y perfil mutagénico.

Se observó que el Carboplatino es mutagénico en ambos estudios, *in vitro* e *in vivo*. El Carboplatino también demostró ser embriotóxico y teratogénico en ratas que recibieron la droga durante la organogénesis.

Embarazo: Embarazo "categoría D"; (Ver ADVERTENCIAS).

Lactancia: Se desconoce si el Carboplatino es excretado en la leche humana. Debido a la toxicidad secundaria, se recomienda que la lactancia sea interrumpida si la paciente es tratada con esta droga.

Si usted está tomando algún medicamento, o está embarazada o amamantando consulte a su médico antes de ingerir este medicamento.

Advertencias.

La supresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia, y trombocitopenia) depende de la dosis y es limitante de la misma. Debe realizarse frecuentemente, durante el tratamiento con Carboplatino, un recuento de sangre periférica. En pacientes que reciben terapia de Carboplatino como único agente, el punto medio más bajo ocurre al día 21. En general los ciclos intermitentes no deben repetirse hasta que el recuento de plaquetas y neutrófilos se haya restablecido.

Debido a que la anemia es acumulativa, puede ser necesario durante el tratamiento del Carboplatino realizar transfusiones, particularmente en aquellos pacientes que reciben una terapia prolongada.

La supresión de la médula ósea es mayor en pacientes que reciben una terapia previa, especialmente regímenes que incluyen Cisplatino. La supresión de la médula ósea también es mayor en pacientes con la función renal dañada. Las dosis iniciales en esta clase de pacientes debe ser reducida apropiadamente (Ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN) y entre los ciclos debe monitorearse cuidadosamente el conteo sanguíneo.

A fin de minimizar los efectos adversos, el uso de Carboplatino GP Pharm en combinación con otras terapias supresivas de la médula ósea, debe ser cuidadosamente manejado con respecto a la dosis.

Carboplatino GP Pharm tiene un limitado poder nefrotóxico, pero el tratamiento concomitante con aminoglucósidos resultó en un incremento de la toxicidad renal y/o auditiva, por lo tanto debe tenerse cuidado cuando los pacientes reciben ambas drogas.

Carboplatino GP Pharm puede inducir a emesis, la cual puede ser más severa en pacientes previamente tratados con una terapia emetogénica. La incidencia y la intensidad de la emesis pueden ser reducidas mediante el uso de premedicación antiemética.

Aunque la incidencia de neurotoxicidad periférica es infrecuente, la misma es mayor en pacientes con más de 65 años y en pacientes previamente tratados con Cisplatino. La neurotoxicidad inducida por una terapia previa con Cisplatino no empeora en alrededor del 70% de los pacientes que reciben Carboplatino como terapia secundaria.

Se ha informado pérdida de la visión, la cual, puede ser completa para los colores claros, después del uso de Carboplatino a dosis más altas que las recomendadas.

La visión se restablece totalmente o significativamente, semanas después de detener el uso de estas altas dosis.

Se han informado reacciones alérgicas, así como en el caso de otros compuestos del Platino. Estas pueden ocurrir minutos después de la administración y deben ser manejadas con la terapia de apoyo apropiada.

Las dosis altas de Carboplatino (cuatro veces más que las recomendadas) han resultado en anomalías de la función hepática.

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

El Carboplatino ha demostrado ser teratogénico y embriotóxico en ratas. No se han efectuado estudios debidamente controlados en embarazadas. Si esta droga es usada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe esta droga, debe ser avisada sobre el potencial daño para el feto. Las mujeres con facilidad de quedar embarazadas, deben ser aconsejadas para evitar el embarazo.

Contraindicaciones.

Carboplatino GP Pharm está contraindicado en pacientes con historia de reacciones alérgicas severas al Cisplatino o a otros compuestos del Platino o Manitol.

Carboplatino GP Pharm no debe ser empleado en pacientes con depresión severa de la médula ósea o hemorragias significativas.

Sobredosisificación.

No se conoce un antídoto para la sobredosis ocasionada por el Carboplatino.

Las complicaciones anteriores a las sobredosis podrían ser secundarias a la supresión de la médula ósea y/o la toxicidad hepática.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a Los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6684/4658-7777.

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES"

Conservación: conservar a temperatura inferior a 25°C y al abrigo de la luz.

Presentaciones:

Carboplatino GP Pharm: se presenta en envases conteniendo: 1 frasco ampolla.

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

[HTTP://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a

ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N°51.488.

GP PHARM S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Carlos Donolo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 06/2004



GP Pharm

ACS20672 - 01