

CARBOPLATINO LKM® 150 - 450

CARBOPLATINO 150 y 450 mg

POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA
 Venta bajo receta archivada
 Industria Argentina

ADVERTENCIAS

CARBOPLATINO LKM® (Carboplatino para inyección) debe ser administrado bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos. La supresión de la médula ósea está relacionada con la dosis, puede ser severa y resultar en una infección y/o hemorragia. La anemia puede ser acumulativa y puede requerir una transfusión de soporte. El vómito es otro efecto adverso frecuente, relacionado con la droga. Han sido reportadas reacciones anafilácticas a Carboplatino y pueden darse durante minutos posteriores a la administración. Epinefrina, Corticoesteroides y Antihistamínicos han sido empleados para aliviar los síntomas.

COMPOSICION:

CARBOPLATINO LKM® 150

Cada frasco-ampolla contiene:
 Carboplatino150 mg
 Manitol 150 mg

CARBOPLATINO LKM® 450

Cada frasco-ampolla contiene:
 Carboplatino 450 mg
 Manitol 450 mg

Código ATC: L01X A02.

ACCION TERAPEUTICA

Citostático alquilante.

INDICACIONES

Tratamiento inicial del carcinoma de ovario avanzado: Carboplatino está indicado para el tratamiento del carcinoma de ovario avanzado, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos apropiados. Un régimen de combinación establecido consiste en Carboplatino y Ciclofosfamida. Dos estudios en los cuales los pacientes fueron elegidos al azar con Carboplatino vs. Cisplatino, ambos en combinación con Ciclofosfamida han demostrado que en general la supervivencia entre estos dos grupos es equivalente. Debido al bajo número de pacientes con estos resultados existe una limitada capacidad estadística para demostrar la equivalencia en valores de respuestas patológicas generales completas y la supervivencia a largo plazo (≥ 3 años); el bajo número de pacientes con tumor residual < 2 cm después de la cirugía inicial también limita el poder estadístico para demostrar la equivalencia en este subgrupo.

Tratamiento secundario del carcinoma de ovario avanzado: Carboplatino está indicado para el tratamiento paliativo de los pacientes con carcinoma de ovario recurrente después de una quimioterapia anterior, incluyendo a los pacientes que hayan sido previamente tratados con Cisplatino. Dentro del grupo de pacientes previamente tratados con Cisplatino, aquellos que hayan desarrollado una enfermedad progresiva mientras recibían la terapia de Cisplatino pueden tener una disminución en el valor de respuesta.

ACCION FARMACOLOGICA

El Carboplatino, como el Cisplatino, produce predominantemente uniones cruzadas intracatenarias en el ADN más que uniones cruzadas ADN-proteínas. Este efecto aparentemente es inespecífico del ciclo celular. Aparentemente tanto el Carboplatino como el Cisplatino inducen igual número de uniones cruzadas droga-ADN y causan lesiones y efectos biológicos equivalentes. En los pacientes con clearances de creatinina de alrededor de 60 ml/min o más, los niveles plasmáticos del Carboplatino decrecen de manera bifásica pasados 30 minutos de una infusión intravenosa de 300 a 500 mg/m².

Farmacocinética: La vida media plasmática inicial es de 1,1 a 2,0 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 16,0 litros. Los valores de C_{máx} y la ABC₀₋₁₂ en función del tiempo aumentan en forma lineal con la dosis, aunque el aumento fue ligeramente superior en proporción a la dosis. En consecuencia, el Carboplatino exhibe una farmacocinética lineal por encima del rango de dosis estudiado (300 a 500 mg/m²).

El Carboplatino no se une a proteínas plasmáticas. Sin embargo, el Platino derivado del Carboplatino se une en forma irreversible a proteínas plasmáticas y se elimina lentamente, con una vida media de eliminación mínima de 5 días.

La ruta principal 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 a las 24 horas. Todo el Platino presente en la orina de 24 horas se excreta como Carboplatino. Sólo un 3% a 5% del Platino administrado

se excreta en la orina entre las 24 y las 96 horas. No existen datos suficientes para determinar si ocurre excreción biliar.

En pacientes con clearances de Creatinina menores a 60 ml/min, el clearance total de Carboplatino y el clearance renal de Carboplatino disminuyen como el clearance de Creatinina. En consecuencia, la dosis de Carboplatino en estos pacientes debe reducirse.

Interacciones: Los efectos renales de compuestos nefrotóxicos pueden ser potenciados por el Carboplatino.

ESTUDIOS CLINICOS

Uso de Ciclofosfamida en el tratamiento inicial del cáncer de ovario: En un estudio al azar, controlado, 789 pacientes con cáncer de ovario avanzado tratados con quimioterapia se trataron con Carboplatino o Cisplatino, ambos combinados con Ciclofosfamida, cada 28 días por 6 ciclos antes de la reevaluación quirúrgica. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Toxicidad comparativa: El patrón de toxicidad del régimen de administración de Carboplatino fue significativamente diferente al de Cisplatino. Las diferencias entre ambos estudios pueden explicarse por las diferentes dosis de Cisplatino y la diferencia en la terapia de soporte. El régimen con Carboplatino indujo una trombocitopenia significativamente mayor y, otro indujo una leucopenia significativamente mayor, y una mayor necesidad de apoyo transfusional. El régimen con Cisplatino produjo mayor anemia en uno de los estudios. Sin embargo, no se produjeron diferencias en la incidencia de infecciones y de episodios hemorrágicos. En el régimen con Cisplatino los efectos tóxicos no hematológicos fueron más frecuentes (emesis, neurotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad renal, hipomagnesemia y alopecia).

Efectos Adversos en pacientes con cáncer de ovario

	Terapia Combinada con Ciclofosfamida %	Terapia con Carboplatino único agente %
Médula Ósea		
Trombocitopenia $< 100.000/mm^3$	66	62
$< 50.000/mm^3$	33	35
Neutropenia < 2.000 células/mm ³	96	67
< 1.000 células/mm ³	82	21
Leucopenia < 4.000 células/mm ³	97	85
< 2.000 células/mm ³	71	26
Anemia < 11 g/dl	90	90
< 8 g/dl	14	21
Infecciones	16	5
Hemorragia	8	5
Transfusiones	3	44
Gastrointestinal		
Náuseas y Vómitos	93	92
Vómitos	83	81
Otros efectos	46	21
Neurológicos		
Neuropatías Periféricas	15	6
Ototoxicidad	12	1
Otros efectos	5	1
Neurotoxicidad Central	26	5
Renal		
Elevaciones de creatinina sérica	6	10
Elevaciones de la Uremia	17	22
Hepática		
Elevaciones de la Bilirrubina	5	5
Elevaciones de SGOT	20	19
Elevaciones de la Fosfatasa Alcalina	29	37
Pérdida de Electrolitos		
Sodio	10	47
Potasio	16	28
Calcio	16	31
Magnesio	61	43
Otros Efectos Adversos		
Dolor	44	23
Astenia	41	11
Cardiovascular	19	6
Respiratorio	10	6
Alérgico	11	2
Genitourinario	1	2
Alopecia	49	2
Mucositis	8	1

Uso como único agente para el tratamiento secundario del cáncer de ovario avanzado: En dos estudios controlados, al azar, en pacientes con cáncer de ovario avanzado previamente tratadas con quimioterapia, el Carboplatino logró 6 resultados clínicos completos en 47 pacientes. La duración de estos resultados fue de 45 a 71 semanas.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Nota: El Aluminio reacciona con el Carboplatino ocasionando formación de precipitado y pérdida de la potencia, por lo tanto, las agujas o los sets intravenosos que contengan partes de Aluminio y puedan entrar en contacto con la droga no deben ser utilizadas para la preparación o la administración de Carboplatino.

Terapia de único agente: El Carboplatino, como único agente, ha demostrado ser efectivo en pacientes con carcinoma de ovario recurrente a dosis de 360 mg/m², administrados por vía intravenosa 1 día cada 4 semanas. De cualquier manera, en general, los ciclos intermitentes de Carboplatino no deben repetirse hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos de 2.000 y el recuento de plaquetas sea por lo menos 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 intravenosamente un día cada 4 semanas durante 6 ciclos. Los ciclos intermitentes de Carboplatino en combinación con Ciclofosfamida no deben ser repetidos hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos de 2.000 y el recuento de plaquetas sea por lo menos de 100.000.

Recomendaciones para el ajuste de la dosis: El recuento de plaquetas previo al tratamiento y la determinación del estado de rendimiento son importantes factores predictivos de la gravedad de la mielosupresión en pacientes previamente tratados.

Los ajustes sugeridos en las dosis, para terapia de único agente o terapia de combinación se muestran en la siguiente tabla. Los recuentos sanguíneos fueron realizados semanalmente y las recomendaciones están basadas 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 es administrado 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:

Clearance de Creatinina Basal	Dosis Recomendada en el 1° día
41-59 ml/min	250 mg/m ²
16-40 ml/min	200 mg/m ²

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 a concentración final de 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 al 0,9% para inyección.

La solución reconstituida es estable por 8 hs. en refrigerador entre 2°C y 8°C.

CONTRAINDICACIONES

Carboplatino está contraindicado en pacientes con historia de reacciones alérgicas severas al Cisplatino o a otros compuestos del Platino o Manitol. Carboplatino no debe ser empleado en pacientes con depresión severa de la médula ósea o hemorragias significativas.

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 el 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 reducirse adecuadamente y entre los ciclos debe monitorearse cuidadosamente el conteo sanguíneo. A fin de minimizar los efectos adversos, el uso de Carboplatino en combinación con otras terapias supresivas de la médula ósea, debe ser cuidadosamente manejado con respecto a la dosis. Carboplatino tiene un limitado poder nefrotóxico, pero el tratamiento concomitante con aminoglucósidos resultó en un aumento de la toxicidad renal y/o auditiva, por consiguiente, debe tenerse cuidado cuando los pacientes reciben ambas drogas. Carboplatino puede inducir la emesis, la cual puede ser más severa en pacientes previamente tratados con una terapia emetogénica. La incidencia y la intensidad de la emesis pueden reducirse 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 reportado 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 reportado 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) dieron por resultado 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 se utiliza esta droga 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.

PRECAUCIONES

Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño de la Fertilidad: El potencial carcinogénico del Carboplatino no ha sido estudiado, pero se reportaron compuestos con similar mecanismo de acción y perfil mutagénico por ser carcinogénicos.

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".

Lactancia: Se desconoce si el Carboplatino se excreta en la leche humana. Debido a la toxicidad secundaria del tratamiento con el Carboplatino para el infante, se recomienda que la lactancia sea interrumpida si la paciente recibe tratamiento con esta droga.

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente información de incidencia de efectos adversos, está basada en datos de 1893 pacientes con distintos tipos de tumores y 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). El punto más bajo de la concentración usualmente se presentó en 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, normalmente 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 reportó fiebre en pacientes con neutropenia. Se observó anemia con hemoglobina menor a 11 g/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 se administra Carboplatino en combinación con otros supresores de la médula ósea y/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 graves en alrededor de 1/3 de los pacientes. El Carboplatino, como único agente o en combinación, es menos emetogénico que el Cisplatino; de cualquier forma los pacientes que han sido previamente tratados con agentes emetogénicos, especialmente Cisplatino, son más propensos a los vómitos. Se reportaron náuseas solas 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 menor cantidad y menos reacciones severas adversas neurológicas que la terapia del Cisplatino. De cualquier manera, los pacientes mayores de 65 años y/o que han sido 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 reportado sólo en el 1% de los pacientes, ototoxicidad clínica y otras anomalías sensoriales como los defectos visuales y cambios en el gusto. Se reportaron en el 5% de los pacientes síntomas en el Sistema Nervioso Central (SNC) y esto parece estar relacionado con el uso de antieméticos.

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

Nefrotoxicidad: 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 normalmente sin grandes volúmenes de hidratación y/o diuresis forzada. Las incidencias de pruebas de función renal anormal que han sido reportadas 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 reportadas 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 poseían un estado basal de 60 mL/min, o más, demostraron una disminución por 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 reportaron de la siguiente manera: Bilirrubina Total 5%, SGOT 15% y Fosfatasa Alcalina 24% (5%, 19% y 37%, respectivamente, en paciente que

han sido 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 reportaron en una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy altas de Carboplatino y autotransplante de la médula ósea, severas anomalías en la función hepática.

Cambios Electrolíticos: Las incidencias de disminución anormal de los valores de electrolitos en suero que fueron reportadas son las siguientes: 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 reportado en un 2% de los pacientes hipersensibilidad al Carboplatino. Estas reacciones alérgicas fueron similares en naturaleza y gravedad a las reportadas 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 reportó alopecia (3%), en un 6% o menos de los pacientes se presentaron efectos cardiovasculares, respiratorios, genitourinarios y de las mucosas. Los eventos cardiovasculares (falla cardíaca, embolia, accidentes cerebrovasculares) fueron fatales en menos del 1% de los pacientes y, aparentemente, no se relacionaron con la quimioterapia. Raramente se reportó Síndrome Urémico Hemolítico asociado con el cáncer.

SOBREDOSIFICACION

No se conoce un antídoto para la sobredosis ocasionada por el Carboplatino. Las complicaciones anteriores a la sobredosis podrían ser secundarias a la supresión de la médula ósea y/o a la toxicidad hepática. Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente (15°C-30°C). Proteger de la luz.

PRESENTACION

CARBOPLATINO LKM® 150 y 450: En envases de 1 frasco-ampolla con polvo liofilizado.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas."*

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

**ANTE CUALQUIER DUDA,
CONSULTE A SU MÉDICO.**

Fecha de Última Revisión: 08/2007.

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 41.357.



Absolutamente Confiable

Laboratorio **LKM S.A.**
Artilleros 2438 (C1428AUN),
Cdad. Aut. de Bs. As., Argentina
www.lkmsa.com
Dir. Téc.: Mario Maíasquina, Farmacéutico
Elaborado en: Villegas 1320/1510,
San Justo, Pcia. de Bs. As., Argentina