

sus frecuencias usando las siguientes categorías:

Muy común (≥1/10), común (≥1/100, <1/10), poco común (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), muy raro (<1/10.000), y desconocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistema u órgano	Frecuencia	Término de MedDRA
Neoplasias benignas y malignas y no especificados (incluidos quistes y pólipos)	Desconocido	Malignidad secundaria relacionada con el tratamiento
Infecciones y parasitosis	Común	Infecciones*
	Desconocido	Neumonía
	Muy común	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común	Hemorragia*
	Desconocido	Insuficiencia de la médula ósea, neutropenia febril, síndrome urémico hemolítico
Trastornos del sistema inmune	Común	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Desconocido	Deshidratación, anorexia, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Común	Neuropatía periférica, parestesia, disminución de los reflejos osteotendinosos, alteración sensorial, disgeusia
	Desconocido	Accidente cerebrovascular*, encefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LPR)
Trastornos oculares	Común	Trastornos visuales (incluidos raros casos de pérdida de la visión)
Trastornos del oído interno y externo	Común	Ototoxicidad
Trastornos cardíacos	Común	Trastornos cardiovasculares*
	Desconocido	Insuficiencia cardíaca*
Trastornos vasculares	Desconocido	Embolismo*, hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorio, torácico y mediastinal	Común	Trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo
	Muy común	Vómitos, náuseas, dolor abdominal
Trastornos gastrointestinales	Común	Diarrea, estreñimiento, trastorno de la membrana mucosa
	Desconocido	Estomatitis, pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Alopecia, trastorno de la piel
	Desconocido	Urticaria, erupción cutánea, eritema, prurito
Trastornos de músculo-esquelético y tejido conectivo	Común	Trastornos de músculo-esquelético
Trastornos renales y urinarios	Común	Trastorno urogenital
	Común	Astenia
Trastornos generales y del sitio de administración	Desconocido	Necrosis del sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, extravasación en el sitio de inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar general
	Muy común	Disminución de la depuración renal de creatinina, aumento de la urea sanguínea, incremento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa, prueba anormal de la función hepática, disminución del sodio sanguíneo, disminución del potasio en sangre, disminución del calcio en sangre, disminución del magnesio en sangre
	Común	Aumento de la bilirrubina sanguínea, aumento de la creatinina en sangre, aumento del ácido úrico en sangre

* Fatal en <1%, los eventos cardiovasculares fatales en <1% incluyeron insuficiencia cardíaca, embolia y accidente cerebrovascular combinados

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):

Se han descrito malignidades secundarias agudas después de terapias de combinación citostática que contienen carboplatino.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

La toxicidad por mielosupresión es el factor limitante de la dosis. En pacientes con valores basales normales, se observó trombocitopenia con recuentos plaquetarios inferiores a 50.000/mm³ en el 25% de los pacientes, neutropenia con recuentos de granulocitos por debajo de 1000/ mm³ en el 18% de los pacientes y leucopenia con recuentos de glóbulos blancos inferiores a 2.000/mm³ en el 14% de los pacientes.

El nadir suele ocurrir el día 21. La mielosupresión puede empeorar por la combinación de inyección de carboplatino con otros compuestos mielosupresores o formas de tratamiento.

La mielotoxicidad es más grave en los pacientes previamente tratados, en particular en los pacientes tratados previamente con cisplatino y en pacientes con función renal disminuida. Los pacientes con un bajo performance status también han experimentado una aumentada leucopenia y trombocitopenia.

Estos efectos, aunque generalmente reversibles, han dado lugar a infecciones y complicaciones hemorrágicas en el 4% y 5% de los pacientes tratados con carboplatino,

respectivamente. Estas complicaciones han provocado la muerte en menos del 1% de los pacientes.

Se ha observado anemia con valores de hemoglobina por debajo de 8 g/dl en el 15% de los pacientes con valores basales normales. La incidencia de anemia se incrementa con las sucesivas exposiciones a la inyección de carboplatino.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones tipo anafiláctico, a veces fatales, pueden ocurrir en los minutos posteriores a la inyección del producto: edema facial, disnea, taquicardia, presión arterial baja, urticaria, shock anafiláctico, broncoespasmo.

También se ha reportado fiebre sin causa aparente.

Trastornos del sistema nervioso:

La neuropatía periférica (principalmente parestesias y disminución de los reflejos osteotendinosos) ha ocurrido en el 4% de los pacientes que recibieron carboplatino. Los pacientes mayores de 65 años y los pacientes tratados previamente con cisplatino, así como aquellos que reciben tratamiento prolongado con carboplatino, parecen estar en mayor riesgo.

Alteraciones sensoriales clínicamente significativas, como alteraciones visuales y del gusto, han ocurrido en el 1% de los pacientes.

La frecuencia general de los efectos secundarios neurológicos parece aumentar en los pacientes que reciben carboplatino en terapias combinadas. Esto también puede estar relacionado con una exposición acumulada prolongada. Las parestesias presentes antes del tratamiento, especialmente si fueron causados por el cisplatino, pueden persistir o empeorar durante el tratamiento con carboplatino.

Trastornos oculares:

Los trastornos visuales, incluida la pérdida de la vista, suelen asociarse con una terapia de dosis alta en pacientes con insuficiencia renal.

Trastornos del oído interno y externo:

Una disminución subclínica de la agudeza auditiva en el rango de alta frecuencia (4000-8000 hz), determinada por el audiograma, se produjo en el 15% de los pacientes. Se han descrito casos muy raros de hipoacusia.

También se informaron comúnmente casos de tinnitus. La pérdida auditiva como resultado del tratamiento con cisplatino puede dar lugar a la persistencia o empeoramiento de los síntomas.

Cuando se administra en pacientes pediátricos carboplatino en combinación con otros agentes ototóxicos, o a dosis superiores a las recomendadas, se ha informado pérdida de audición clínicamente significativa.

Trastornos cardíacos:

Se han reportado casos aislados de incidentes cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolia), así como casos aislados de accidentes cerebrovasculares.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Se han informado casos de fibrosis pulmonar muy rara vez, manifestados por presión del pecho y disnea. La fibrosis pulmonar deberá considerarse si se descarta un estado de hipersensibilidad pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

El vómito ocurre en el 65% de los pacientes, en un tercio de los cuales es grave. Las náuseas ocurren adicionalmente en un 15% de pacientes. Los pacientes tratados previamente (en particular los pacientes tratados previamente con cisplatino) parecen ser más propensos a los vómitos.

Las náuseas y los vómitos se retrasan generalmente hasta 6 a 12 horas posteriores a la administración de carboplatino, son fácilmente controlados o evitados con antieméticos y desaparecen a las 24 horas. El vómito es más probable cuando la inyección de carboplatino se administra en combinación con otros compuestos emetogénicos. Otras afecciones gastrointestinales corresponden a dolor en el 8% de los pacientes; diarrea y estreñimiento en el 6% de los pacientes. También se han reportado espasmos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Se han observado erupciones eritematosas, fiebre y prurito. Éstas fueron reacciones similares a las observadas después de la terapia con cisplatino pero en pocos casos se observó falta de reactividad cruzada.

Trastornos renales y urinarios:

Cuando se administra en dosis normales, el detrimento de la función renal normal ha sido poco común, a pesar de que la inyección de carboplatino se ha administrado sin alto volumen de fluido de hidratación y/o la diuresis forzada.

La elevación de la creatinina sérica ocurre en el 6% de los pacientes, la elevación del nitrógeno ureico en sangre en el 14% y de ácido úrico en el 5% de los pacientes.

Estos son generalmente leves y son reversibles en alrededor de la mitad de los pacientes. La depuración de creatinina ha demostrado ser más sensible en la medición de la función renal en pacientes que recibieron la inyección de carboplatino. El 27% de pacientes que tienen un valor basal de 60 ml/min o más, experimentan una reducción en la depuración de creatinina durante la terapia con carboplatino.

El deterioro de la función renal es más probable en los pacientes que han experimentado

previamente nefrotoxicidad como resultado de la terapia con cisplatino.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Se han reportado reacciones en el lugar de la inyección (ardor, dolor, enrojecimiento, inflamación, urticaria, necrosis en relación con extravasación)

En ocasiones se han observado fiebres, escalofríos y mucositis.

Pruebas de laboratorio:

Se observaron la disminución de sodio, potasio, calcio y magnesio en suero, en el 29%, 20%, 22% y 29% de los pacientes, respectivamente. En particular, se han notificado casos de hiponatremia temprana. Las pérdidas de electrolitos son menores y en su mayoría toman curso sin síntomas clínicos.

Trastornos hepatobiliares:

Se observó modificación de la función hepática en pacientes con valores basales normales, incluyendo elevación de la bilirrubina total en 5%, transaminasa glutámico-oxalacética (SGOT) en 15%, y fosfatasa alcalina en el 24% de los pacientes. Estas modificaciones fueron generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad los pacientes.

En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy altas de carboplatino y trasplante autólogo de médula ósea, se ha producido una elevación enzimática brusca en las pruebas de la función hepática.

Se produjeron casos de necrosis aguda y fulminante de células hepáticas después de la administración de una dosis alta de carboplatino.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen antídotos para la sobredosificación con carboplatino. No se produjo sobredosis durante los ensayos clínicos.

Sin embargo, el paciente puede necesitar tratamiento de soporte relacionado con mielosupresión, trastornos de la función renal, hepática y auditiva. Informes de uso de dosis de hasta 1600 mg/m² indican que los pacientes se sienten sumamente indispuestos con desarrollo de diarrea y alopecia.

El uso de dosis superiores a las recomendadas de carboplatino se ha asociado con la pérdida de la visión.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar el liofilizado en su envase original a temperatura ambiente (menor a 25°C), protegido de la luz.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1y 5 frascos ampollas de carboplatino 50 mg, 150 mg y 450 mg.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, 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.

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

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación
Certificado N° 46.488.

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 11/04/2018

		Importado y distribuido en Ecuador por: Gykormed S.A. Durán-Ecuador www.gykormed.com alertafarmacovigilancia@gykormed.com	040351-06
			

OMILIPIS®

CARBOPLATINO 50 mg, 150 mg y 450 mg

Inyectable liofilizado

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 50 mg contiene:

Carboplatino:.....50,0 mg
Excipientes: Manitol.....50,0 mg

Cada frasco ampolla de 150 mg contiene:

Carboplatino: 150,0 mg
Excipientes: Manitol..... 150,0 mg

Cada frasco ampolla de 450 mg contiene:

Carboplatino:450,0 mg
Excipientes: Manitol450,0 mg

ACCION TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico.

Código ATC: LO 1XA02

INDICACIONES

Agente antineoplásico indicado en el tratamiento de:

- Tratamiento inicial del carcinoma avanzado de ovario de origen epitelial, y segunda línea terapéutica en cáncer de ovario avanzado
- Cáncer de pulmón de células pequeñas
- Carcinoma de pulmón
- Cáncer de cabeza y cuello
- Cáncer testicular o seminoma.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS /PROPIEDADES

Acción farmacológica

El carboplatino, al igual que el cisplatino, interfiere con el ADN por entrecruzamiento intracatenario e intercatenario en las células expuestas al fármaco. La reactividad del ADN se ha correlacionado con la citotoxicidad.

Farmacocinética

Después de una infusión de 1 hora (20-520 mg/m²), los niveles plasmáticos de platino total y de platino libre (ultrafiltrable) decaen bifásicamente siguiendo la cinética de primer orden. Para el platino libre, la vida media de la fase inicial (t alfa) es de aproximadamente 90 minutos y la vida media de la fase posterior (t beta) es aproximadamente 6 horas. Todo el platino libre está en forma de carboplatino en las primeras 4 horas posteriores a la administración.

El carboplatino se excreta principalmente por filtración glomerular en orina, con recuperación del 65% de una dosis en 24 horas. La mayoría del fármaco se excreta dentro de las primeras 6 horas. Aproximadamente el 32% de la dosis administrada de carboplatino se excreta sin cambios. La unión del carboplatino a proteínas plasmáticas alcanza el 85-89% dentro de las 24 horas de la administración, aunque durante las primeras 4 horas, sólo hasta un 29% de la dosis está unida a proteínas. Los pacientes con inadecuada función renal pueden requerir ajustes posológicos debidos a farmacocinética alterada del carboplatino. Se ha informado que la depuración de carboplatino varía de 3 a 4 veces en pacientes pediátricos. En cuanto a los pacientes adultos, la bibliografía sugiere que la función renal puede contribuir a la variación en la depuración de carboplatino.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La inyección de carboplatino se debe utilizar solamente por vía intravenosa.

La dosis recomendada de carboplatino en adultos previamente no tratados con función renal normal es de 400 mg/m², administrado como una sola infusión intravenosa a corto plazo durante 15 a 60 minutos. Alternativamente, la fórmula de Calvert que se muestra a continuación puede ser utilizada para determinar la dosis:

Dosis (mg) = AUC objetivo (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25]

Objetivo AUC	Quimioterapia planeada	Estado de tratamiento del paciente
5-7 mg/ml.min	Agente único carboplatino	Sin tratamiento previo
4-6 mg/ml.min	Agente único carboplatino	Tratado previamente
4-6 mg/ml.min	Carboplatino más ciclofosfamida	Sin tratamiento previo

Nota: Con la fórmula de Calvert, la dosis total de carboplatino se calcula en mg, no en mg/m².

La terapia no debe repetirse hasta 4 semanas después del ciclo anterior de carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos 2.000 células/mm³ y el recuento de

plaquetas sea al menos 100.000 células/mm³.

La dosis inicial debe reducirse en 20-25% en pacientes con factores de riesgo tales como terapia mielosupresora previa y/o bajo performance status (ECOG-Zubrod 2-4 o Karnofsky debajo de 80).

Se recomienda la determinación del nadir hematológico por hemogramas semanales durante los ciclos iniciales para el ajuste posológico futuro y la programación del carboplatino.Las agujas o los sets intravenosos que contengan partes de aluminio que pueden entrar en contacto con la inyección de carboplatino no deben ser usados para su preparación o administración. El aluminio reacciona con la inyección de carboplatino y provoca la formación de precipitados y/o pérdida de potencia.

Se deben cumplir las medidas de seguridad para sustancias peligrosas al momento de la preparación y administración. La preparación debe ser llevada a cabo por personal que ha sido entrenado para su uso seguro, haciendo uso de guantes de protección, máscara facial y ropa protectora.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal se debe reducir la dosis de carboplatino (ver Fórmula de Calvert) y se debe monitorear los nadir hematológicos y la función renal.

Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min tienen mayor riesgo de mielosupresión grave. La frecuencia de leucopenia grave, neutropenia o trombocitopenia se ha mantenido en aproximadamente un 25% con las siguientes recomendaciones de dosificación:

Creatinina basal	Aclaramiento de dosis inicial (día 1)
41-59 ml/min	250 mg/m ² I.V.
16-40 ml/min	200 mg/m ² I.V.

No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento con carboplatino en pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o menos, que permita una recomendación para tratamiento.

Todas las recomendaciones de dosificación anteriores se aplican al ciclo inicial del tratamiento. Las dosis posteriores deben ser ajustadas de acuerdo con la tolerancia del paciente a un nivel aceptable de mielosupresión.

Terapia combinada: El uso óptimo de carboplatino en combinación con otros agentes mielosupresores requiere ajustes de dosis de acuerdo con el régimen y el esquema a adoptar.

Poblaciones especiales:

Uso en ancianos

En pacientes mayores de más de 65 años de edad, es necesario el ajuste de la dosis de carboplatino durante el primer ciclo y los ciclos terapéuticos subsiguientes.

Uso en pediatría

No hay suficiente información para poder dar una recomendación de dosificación en la población pediátrica.

Precauciones especiales de manejo de residuos y otras manipulaciones

Las drogas de uso parenteral deben ser inspeccionadas visualmente para evitar partículas y decoloración previa administración, siempre que el envase contenedor lo permita. De observarse una partícula, agite y observe nuevamente. Los frascos ampolla con partículas visibles no deben ser utilizados.

Manejo

El carboplatino debe ser preparado para la administración sólo por profesionales que han sido entrenados en el uso seguro de agentes citostáticos.

Contaminación

En caso de contacto del carboplatino con los ojos o la piel, lavar el área afectada con abundante cantidad de agua o solución salina estéril. Se puede utilizar una crema neutra para tratar la picazón pasajera de la piel. Se debe buscar consejo médico si los ojos son afectados.

En caso de derrame, dos operadores deben ponerse guantes y absorber el material derramado con una esponja destinada a ese propósito. En caso de derrame de polvo, cubrir con un paño y humedecer con agua antes de limpiar.

El área se debe limpiar dos veces con agua. Todo material que entre en contacto con carboplatino debe desecharse de acuerdo con la normativa local

Eliminación de residuos

Las jeringas, los frascos ampollas, los contenedores, materiales absorbentes, las soluciones y otros materiales que han entrado en contacto con carboplatino deben desecharse de acuerdo con la normativa local.

Preparación de la solución

El carboplatino (polvo liofilizado) puede reconstituirse en solución de glucosa al 5% o en solución de cloruro de sodio al 0,9%, después de la reconstitución el producto puede ser diluido desde una concentración máxima de 10 mg/ml a una concentración mínima final de 0,2 mg/ml.

La solución de carboplatino se administra por vía intravenosa exclusivamente por infusión intravenosa rápida (15 a 60 minutos).

Desde el punto de vista microbiológico, la solución de carboplatino debería utilizarse

inmediatamente. De no ser así, las condiciones y el tiempo de almacenamiento son responsabilidades del usuario y no deberían ser mayores a 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, excepto que la reconstitución haya sido realizada en condiciones estériles controladas y validadas.

Incompatibilidades: No deben utilizarse equipos que contienen aluminio.

CONTRAINDICACIONES

Carboplatino está contraindicado en:

- Pacientes con mielosupresión severa
- Pacientes con insuficiencia renal grave preexistente (con aclaramiento de creatinina < 30 ml por minuto), a menos que a criterio del médico y del paciente, los beneficios del tratamiento superen los riesgos potenciales
- Pacientes con tumores sangrantes
- Uso concomitante con vacuna contra la fiebre amarilla
- Pacientes con antecedentes de reacción alérgica grave a carboplatino u otros compuestos que contienen platino.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes

En pacientes con insuficiencia renal leve, puede administrarse carboplatino con ajuste de dosis.

ADVERTENCIAS

Mielosupresión

La mielosupresión como resultado del tratamiento con carboplatino está estrechamente relacionada con la depuración renal del fármaco. Por lo tanto, en pacientes con función renal anormal, o que están recibiendo terapia concomitante con fármacos nefrotóxicos, la mielosupresión, especialmente la trombocitopenia, puede ser más grave y prolongada. La incidencia, gravedad y prolongación de la toxicidad es probable que sea mayor en los pacientes que han recibido un amplio tratamiento previo con el fármaco para su enfermedad o con cisplatino, tienen performance status bajo y son de edad avanzada. Los parámetros de la función renal deben evaluarse antes, durante y después de la dosis inicial del tratamiento con carboplatino, en estos grupos de pacientes debe reducirse adecuadamente y los efectos deben ser cuidadosamente monitoreados por medio de hemogramas frecuentes entre los ciclos. Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los de quimioterapia concomitante.

Se deben realizar recuentos de sangre periférica (incluyendo plaquetas, glóbulos blancos y hemoglobina) durante y después terapia. La terapia combinada con otros fármacos mielosupresores puede requerir la modificación de dosis/esquema con el fin de minimizar los efectos aditivos. En general, los ciclos de carboplatino no se deben repetir con más frecuencia que cada 4 semanas, a fin de asegurar que el nadir en los recuentos sanguíneos ha ocurrido y ha habido recuperación a un nivel satisfactorio.

Los pacientes con mielosupresión persistente y severa tienen alto riesgo de complicaciones infecciosas, incluyendo resultados fatales. Si cualquiera de estos eventos ocurre, el tratamiento con carboplatino debe ser interrumpido y debe modificarse la dosis o debe considerarse la discontinuación de la terapia.

Reacciones alérgicas

Como con otras drogas basadas en platino, las reacciones alérgicas que aparecen con mayor frecuencia durante la administración pueden requerir discontinuación de la infusión. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente y un tratamiento sintomático apropiado (incluyendo el uso de antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides) también debe iniciarse en tales casos. Se han reportado reacciones cruzadas, algunas veces fatales, con todos los compuestos que contienen platino.

Equipos que contienen aluminio

Los equipos que contengan aluminio no deben utilizarse durante la preparación y administración de carboplatino.

Síndrome urémico hemolítico (SUH)

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un efecto secundario que es potencialmente mortal.

El carboplatino debe interrumpirse al primer signo de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la caída rápida de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en la sangre o LDH.

La insuficiencia renal puede no ser reversible con la interrupción de la terapia y puede requerir diálisis.

Ototoxicidad

Se han notificado defectos auditivos durante la terapia con carboplatino. La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños y es más probablemente visto en pacientes previamente tratados con cisplatino.

Se reportaron en pacientes pediátricos casos de pérdida auditiva con inicio tardío. Se recomienda un seguimiento audiométrico a largo plazo en esta población.

Neurotoxicidad

Aunque la toxicidad neurológica periférica es generalmente común y leve, se limita a la parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes previamente tratados con cisplatino. El control y los exámenes neurológicos deben realizarse a intervalos regulares.

Se han notificado alteraciones visuales, incluida la pérdida de la visión, después del uso de carboplatino en dosis superiores a las recomendadas en pacientes con insuficiencia renal. La visión parece recuperarse totalmente o en gran medida dentro de unas semanas de detener estas altas dosis.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (LPR): Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (LPR) en pacientes que recibieron carboplatino en combinación con quimioterapia. LPR es una enfermedad neurológica rara, reversible (después de la discontinuación del tratamiento), que evoluciona rápidamente, que puede incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos. El diagnóstico de LPR se basa en la confirmación por imagen cerebral, preferentemente Resonancia Magnética.

PRECAUCIONES

El carboplatino sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos. Las instalaciones de diagnóstico y tratamiento deben estar disponibles para el manejo de la terapia y posibles complicaciones.

Los recuentos sanguíneos periféricos, las pruebas de función renal y hepática deben ser monitoreados de cerca. Los recuentos de sangre deben ser realizados antes del inicio de la terapia con carboplatino y a intervalos semanales a partir de entonces. El medicamento debe ser discontinuado si se observa una depresión de la médula ósea o función renal anormal o función hepática anormal.

Interacciones

El carboplatino puede interactuar con el aluminio formando un precipitado negro. Las agujas, jeringas, catéteres o sets de administración intravenosa que contienen partes de aluminio que pueden entrar en contacto con carboplatino, no deben utilizarse para la preparación o administración del fármaco.

Debido al aumento del riesgo trombótico en casos de enfermedades tumorales, es frecuente el uso de tratamiento anticoagulante. El alto nivel de variabilidad intraindividual de la coagulación durante las enfermedades, y la posibilidad de interacción entre la anticoagulantes y quimioterapia para el cáncer, puede requerir un aumento en la frecuencia de la monitorización del RIN si un paciente es tratado con anticoagulantes orales.

Uso concomitante contraindicado: Vacuna contra la fiebre amarilla: Riesgo de enfermedad generalizada mortal.

No se recomienda el uso concomitante de:

-Vacunas con microorganismos vivos atenuados (excepto fiebre amarilla): Riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal. Este riesgo se incrementa en sujetos que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad subyacente. Ante la necesidad de administración, de existir, utilice la versión inactivada de la vacuna (Ej. poliomielitis).
-Fenitoína, fosfenitoína: Riesgo de exacerbación de convulsiones (resultante de la disminución de absorción intestinal de la fenitoína por el fármaco citotóxico), riesgo de aumento de la toxicidad o la pérdida de eficacia del fármaco citotóxico (debido a un aumento del metabolismo hepático por la fenitoína).

Uso concomitante que debe ser considerado con cuidado:

-Ciclosporina (y por extrapolación de tacrolimus y sirolimus): Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

-Terapia concurrente con fármacos nefrotóxicos o ototóxicos tales como aminoglucósidos, vancomicina, capreomicina y diuréticos, pueden aumentar o exacerbar la toxicidad, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, debido a los cambios inducidos por carboplatino en el aclaramiento renal.

-Diuréticos de asa: El uso concomitante de carboplatino con diuréticos de asa debe abordarse con precaución debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulativas.

La terapia combinada con otros agentes mielosupresores puede requerir cambios en la dosis o esquema terapéutico para minimizar los efectos aditivos mielosupresores.

Interacciones entre la droga y las pruebas de laboratorio:

La leucopenia, la neutropenia y la trombocitopenia son dosis dependientes y dosis limitadas. Los recuentos sanguíneos periféricos deben ser monitoreados durante el tratamiento con carboplatino.

Esto monitoreará la toxicidad y ayudará a determinar el nadir y la recuperación de los parámetros hematológicos y ayudará en posteriores ajustes de dosis. La medición del nadir deberá realizarse el día 21 de tratamiento en pacientes tratados con carboplatino como agente único y el día 15 en pacientes que recibieron carboplatino en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

En general, los ciclos intermitentes únicos de carboplatino no deben repetirse hasta que los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas se hayan normalizado. Los niveles más

bajos de plaquetas se observan generalmente entre los días 14 y 21 de la terapia inicial. Una mayor reducción se observó en los pacientes que recibieron anteriormente quimioterapia prolongada mielosupresora.

Los niveles más bajos de glóbulos blancos ocurren generalmente entre los días 14 y 28 de la terapia inicial. Si los niveles de neutrófilos caen por debajo de 2000 células/mm³ o las plaquetas son inferiores a 100.000 células/mm³, a continuación, debe ser considerado posponer la terapia con carboplatino hasta que la recuperación de la médula ósea sea evidente.

Esta recuperación suele tardar entre 5 y 6 semanas. Pueden ser necesarias las transfusiones y la reducción de la dosis recomendada para el tratamiento posterior.

La anemia es frecuente y acumulativa, aunque raramente requiere una transfusión.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Se ha demostrado que el carboplatino es embriotóxico y teratógenoico en ratas. Es mutagénico *in vivo* e *in vitro* y aunque no se ha estudiado el potencial carcinogénico de carboplatino, se ha reportado que los compuestos con mecanismos de acción y mutagenicidad similar son carcinogénicos.

Fertilidad

Puede ocurrir supresión gonadal resultante en amenorrea o azoospermia en pacientes que reciben terapia antineoplásica.

Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado del deterioro funcional testicular u ovárico se complica por el uso común de combinaciones de varios antineoplásicos, lo que hace difícil evaluar los efectos de los agentes individuales.

A los hombres de edad sexualmente madura tratados con carboplatino se les aconseja no tener hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Los pacientes varones deben buscar asesoramiento sobre la preservación del esperma antes del inicio de la terapia debido a la posibilidad de infertilidad irreversible debido al tratamiento con carboplatino.

Embarazo

El carboplatino puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha demostrado que el carboplatino es embriotóxico y teratógenoico en ratas que reciben el fármaco durante la organogénesis. No se realizaron estudios controlados en mujeres embarazadas.No se ha establecido el uso seguro de carboplatino durante el embarazo. Tanto los hombres como las mujeres que reciben carboplatino deben ser informados del riesgo potencial de efectos adversos sobre la reproducción.

Las mujeres en edad fértil deben estar plenamente informadas del riesgo potencial para el feto de quedar embarazadas durante el tratamiento con carboplatino. El carboplatino no debe utilizarse en mujeres embarazadas o en mujeres en edad fértil que puedan quedar embarazadas a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

No se sabe si el carboplatino se excreta en la leche materna. Para evitar posibles efectos nocivos en el lactante, la lactancia materna debe ser detenida durante el tratamiento con carboplatino.

Empleo en ancianos

En estudios que incluyeron terapia combinada con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes ancianos tratados con carboplatino tenían más probabilidades de desarrollar trombocitopenia grave que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo disminuye en los ancianos, la función renal debe ser considerada al determinar la dosis.

Empleo en insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, el efecto del carboplatino sobre el sistema hematopoyético es más pronunciado y tiene una duración más prolongada que en pacientes con función renal normal. En este grupo de riesgo, el tratamiento con carboplatino debe realizarse con especial precaución.

La incidencia y gravedad de la nefrotoxicidad puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal previa al tratamiento con carboplatino. No está claro si un programa apropiado de hidratación podría evitar tal efecto, pero se requiere la reducción de la dosis o la discontinuación de la terapia en presencia de alteración grave en la prueba de función renal.

El deterioro de la función renal es más probable en pacientes que han experimentado anteriormente nefrotoxicidad como resultado de la terapia con cisplatino.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, el carboplatino puede causar náuseas, vómitos, anomalías de la visión y ototoxicidad, por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos del efecto potencial de estos eventos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de reacciones adversas notificadas se fundamenta en una base de datos acumulada de 1.893 pacientes que recibieron carboplatino como agente terapéutico único y la experiencia poscomercialización.

La lista se presenta por clasificación por sistema u órgano, término preferido de MedDRA y