



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CARBOPLATINO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino.

**Código ATC:** LO1X A02

### 3.1. Farmacodinamia

El Carboplatino es un agente antineoplásico cuya actividad contra varias líneas celulares murinas y humanas ha sido demostrada.

El Carboplatino demostró una actividad comparable a la del cisplatino frente a una amplia gama de neoplasias con independencia del lugar de administración.

Estudios de unión del ADN y técnicas de elución alcalina han demostrado que los mecanismos de acción del Carboplatino y cisplatino son cualitativamente similares. El Carboplatino, al igual que el cisplatino, induce cambios en la forma superhelicoidal del ADN, lo que está en consonancia con un "efecto de reducción del ADN".

### 3.2. Farmacocinética

Después de la administración de Carboplatino en seres humanos, existen relaciones lineales entre la dosis y las concentraciones plasmáticas de platino ultrafiltrable total y libre. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del platino total también muestra una relación lineal con la dosis cuando el aclaramiento de creatinina es mayor o igual a 60 mL/min.

La administración de dosis repetidas durante cuatro días consecutivos no produjo acumulación de platino en plasma. Después de una perfusión de 1 hora (20 - 520 mg / m<sup>2</sup>) los niveles plasmáticos de platino total y platino libre (ultrafiltrable) disminuyen de forma bifásica siguiendo una cinética de primer orden. Para el platino libre la vida media de la fase inicial (t alfa) es aproximadamente de 90 minutos y la vida media de la última fase (t beta) es de aproximadamente 6 horas. Todo el platino libre se encuentra en forma de Carboplatino en las 4 horas posteriores a la administración.

La unión de Carboplatino a proteínas alcanza del 85% al 89% durante las 24 horas después de la administración, si bien durante las primeras 4 horas, sólo hasta el 29% de la dosis está unida a proteínas.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

El Carboplatino se excreta principalmente en la orina, con una recuperación del 65% del platino administrado en el plazo de 24 horas. La mayor parte del fármaco se elimina en las primeras 6 horas. Aproximadamente el 32% de la dosis administrada se excreta de forma inalterada. La eliminación total corporal y renal del platino libre ultrafiltrable está correlacionada con la tasa de filtración glomerular pero no con la secreción tubular.

Se ha notificado que la eliminación del Carboplatino varía de 3 a 4 veces en pacientes pediátricos. Para los pacientes adultos, la bibliografía sugiere que la función renal puede contribuir a la variación en la eliminación del Carboplatino.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

El Carboplatino ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno en ratas. Es mutagénico in vivo e in vitro y aunque el potencial carcinogénico del Carboplatino no ha sido estudiado se ha comunicado que compuestos con mecanismos de acción y mutagenicidad similares son carcinogénicos.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de Carcinoma avanzado del ovario

Tratamiento de Carcinoma de células pequeñas del pulmón

Tratamiento de Carcinoma de células escamosas de la cabeza y cuello.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

**Adulto** con función renal normal: 400mg/m<sup>2</sup> como dosis única IV. (Administrado en perfusión a corto tiempo 15-60 minutos) la terapia no debe ser repetida hasta 4 semanas después del curso previo de Carboplatino.

### 5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos

### 5.3. Poblaciones especiales

#### **Población pediátrica**

No hay suficiente información disponible para recomendar una dosis en la población pediátrica.

#### **Pacientes de edad avanzada**

En pacientes mayores de 65 años, es necesario ajustar la dosis de Carboplatino durante el primer ciclo de tratamiento y los posteriores ciclos.

Terapia combinada





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### Insuficiencia renal

Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 60 ml/min presentan un alto riesgo de mielosupresión grave. La frecuencia de leucopenia, neutropenia o trombocitopenia grave se ha mantenido en un 25% con las siguientes recomendaciones de dosificación:

Aclaramiento de creatinina basal	Dosis inicial (Día 1)
41- 59 mL/min	250 mg/m <sup>2</sup> IV
16 - 40 mL/min	200 mg/m <sup>2</sup> IV

No existen datos suficientes sobre el uso de Carboplatino en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 20 mL/min o menor para permitir una recomendación para el tratamiento.

Todas las recomendaciones de dosis anteriores se aplican al ciclo inicial del tratamiento. Las dosis posteriores deben ajustarse de acuerdo a la tolerancia del paciente y el nivel aceptable de mielosupresión.

El empleo óptimo de Carboplatino en pacientes con deterioro renal requiere un control frecuente de los nadires hematológicos, electrolitos y función renal.

Los pacientes que presentan valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 60 mL/min tienen un mayor riesgo de desarrollar mielosupresión.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

El Carboplatino sólo se debe usar por vía intravenosa. La dosis recomendada de Carboplatino en pacientes adultos no tratados previamente y con función renal normal, es decir, con un aclaramiento de creatinina > 60 mL/min, es de 400 mg/m<sup>2</sup> como dosis intravenosa única a corto plazo administrada mediante una perfusión de entre 15 y 60 minutos de duración.

Para uso intravenoso: añadir al vial 45 mL de agua para inyectables, o dextrosa al 5% para inyección o solución de cloruro de sodio al 0,9% para inyección, con esto se obtiene una solución de 10mg/mL. Para infusión IV, la solución resultante debe ser diluida posteriormente hasta una concentración de 0,5 mg/mL con dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9%. Utilizar inmediatamente después de reconstituida.

El tratamiento con Carboplatino se suspenderá en el caso de un tumor resistente, enfermedad progresiva y/o aparición de efectos adversos intolerables.

El tratamiento no debe repetirse hasta que hayan transcurrido 4 semanas desde la última administración de Carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea por lo menos de 2.000 células/mm<sup>3</sup> y el recuento de plaquetas sea por lo menos de 100.000 células/mm<sup>3</sup>.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se recomienda la reducción de la dosis inicial en un 20%-25% en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo tales como tratamiento mielosupresor previo y estado funcional bajo (ECOG-Zubrod de 2-4 o Karnofsky inferior a 80). Se recomienda la determinación del nivel hematológico mínimo mediante hemogramas semanales durante las sesiones iniciales de tratamiento con Carboplatino para el futuro ajuste de la dosis.

El uso óptimo del Carboplatino en combinación con otros fármacos mielosupresores requiere ajustes de la dosis según el régimen y pauta de tratamiento adoptados.

### 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

#### **Infecciones e infestaciones**

Poco frecuentes: Complicaciones infecciosas.

#### **Trastornos del sistema sanguíneo y linfático**

Muy frecuentes: Mielosupresión: trombocitopenia, leucopenia, valores de hemoglobina inferiores a 9,5 mg/100 mL, anemia

Frecuentes: Complicaciones hemorrágicas, normalmente leves.

Raras: Neutropenia febril, infecciones y hemorragias potencialmente mortales.

#### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Frecuentes: Diarrea, estreñimiento, mucositis.

Raras: Alteración del gusto, anorexia.

#### **Trastornos hepato biliares**

Muy frecuentes: Alteración de las pruebas de función hepática

Raras: Insuficiencia hepática grave (incluyendo necrosis hepática aguda)





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes: Disminución de los electrolitos en suero (sodio, magnesio, potasio y calcio)

Raras: Hiponatremia.

### **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes: Aumentos de los niveles ácido úrico y nitrógeno ureico en sangre o de la creatinina sérica.

Frecuentes: Disminución del aclaramiento de creatinina por debajo de 60 mL/min.

### **Trastornos cardiovasculares**

Muy raras: Insuficiencia cardiaca, embolia, apoplejía, hipertensión.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Neuropatía periférica (parestesia y la disminución de los reflejos en los tendones profundos).

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy raras: Fibrosis pulmonar manifestada por opresión torácica y disnea.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Alopecia.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Reacciones alérgicas (erupción cutánea, urticaria, erupción eritematosa y fiebre sin causa aparente o prurito).

Raras: Anafilaxia, choque anafiláctico, angioedema y reacciones anafilactoides, incluyendo broncoespasmo, urticaria, edema y rubor facial, disnea, hipotensión, mareos, sibilancias y taquicardia.

### **Trastornos oculares**

Raras: Alteraciones visuales transitorias, pérdida transitoria de la visión, neuritis óptica.

### **Trastornos auditivos**

Muy frecuentes: Disminución de la agudeza auditiva subclínica, pérdida auditiva de alta frecuencia (4000-8000 Hz)

Frecuentes: Ototoxicidad clínica, acufenos, pérdida auditiva clínicamente significativa en pacientes pediátricos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Hiperuricemia, Astenia.

Frecuentes: Malestar, urticaria, síndrome pseudogripal, erupción cutánea eritematosa, prurito.

Poco frecuentes: Fiebre y escalofríos sin indicios de infección; reacciones en lugar de administración tales como dolor, eritema, hinchazón, urticaria y necrosis.

Raras: Síndrome urémico hemolítico.

### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)**

Poco frecuentes: Neoplasias secundarias (incluyendo leucemia promielocítica al cabo de 6 años desde la administración de Carboplatino en monoterapia y previa a la radioterapia).

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

No se recomienda el tratamiento concomitante con fármacos ototóxicos o nefrotóxicos tales como aminoglucósidos, vancomicina, capreomicina y diuréticos, ya que pueden aumentar o agravar la toxicidad debido a los cambios inducidos por el Carboplatino en la eliminación renal de estas sustancias.

Cuando se combina el Carboplatino con otros compuestos mielosupresores, el efecto mielosupresor del Carboplatino y/o de los demás compuestos puede ser más pronunciado. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos nefrotóxicos tienen probabilidad de experimentar una mielotoxicidad más intensa y prolongada debido a la reducción de la eliminación renal de Carboplatino.

Se procederá con precaución cuando se administre Carboplatino de forma concomitante con warfarina, ya que se han notificado casos de aumento del INR. Se ha observado una disminución de los niveles séricos de fenitoína en los casos de administración concomitante de Carboplatino y fenitoína. Esto puede desembocar en la reaparición de crisis convulsivas y puede requerir un aumento de las dosis de fenitoína.

Debe evitarse la administración concomitante del Carboplatino con agentes quelantes, ya que teóricamente pueden causar una disminución del efecto antineoplásico del Carboplatino. No obstante, el efecto antineoplásico del Carboplatino no se vio afectado por dietilditiocarbamato en experimentos con animales o en el uso clínico.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

El producto debe ser administrado solo por médicos especialistas o con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Pacientes con tratamiento mielosupresor previo, reducir la dosis de 20-25%.

La dosis debe ser ajustada a 250 mg/m<sup>2</sup> IV al día en pacientes con depuración de creatinina entre 41-59 mL/min y a 200 mg/m<sup>2</sup> IV al día en pacientes con depuración de creatinina entre 16-49 mL/min.

La mielosupresión del Carboplatino está estrechamente relacionada con su aclaramiento renal. Los pacientes con función renal anormal o que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos con potencial nefrotóxico probablemente experimentarán una mielotoxicidad más intensa y prolongada.

En circunstancias normales las sesiones de perfusión de Carboplatino no deben repetirse más de una vez al mes.

Los niveles más bajos de plaquetas se observan generalmente entre los días 14 y 21 de la terapia inicial. Se observa una mayor reducción en pacientes que han recibido previamente quimioterapia mielosupresora intensiva. Los niveles más bajos de células blancas se producen generalmente entre los días 14 y 28 de la terapia inicial. Si los niveles caen por debajo de 2.000 células/mm<sup>3</sup> o las plaquetas son inferiores a 100.000 células/mm<sup>3</sup>, se debe considerar un aplazamiento de la terapia con Carboplatino hasta que sea evidente la recuperación de la médula ósea. Esta recuperación generalmente tiene lugar entre la 5 y 6 semanas.

El tratamiento combinado con Carboplatino y otros compuestos mielosupresores tiene que ser planificado con mucho cuidado respecto a las dosis e intervalos para así minimizar los efectos aditivos. Puede ser necesario un tratamiento de soporte con transfusión en pacientes que sufren mielosupresión aguda.

La premedicación con antieméticos es útil para reducir la incidencia de náuseas y vómitos que se presenta durante la terapia con Carboplatino.

Dosis muy elevadas de Carboplatino (mayor o igual a 5 veces la dosis recomendada como fármaco individual) han causado alteraciones graves de las funciones hepática y renal. Se desconoce si con un plan de hidratación adecuado podrían superarse los efectos en la función renal. La reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento son necesarias en presencia de una alteración moderada o grave en las pruebas de función renal o hepática.

La incidencia y gravedad de la nefrotoxicidad puede aumentar en pacientes que presentan insuficiencia renal antes del tratamiento con Carboplatino. El trastorno de la función renal es también más probable en pacientes que han sufrido





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

nefrototoxicidad previa a consecuencia del tratamiento con cisplatino. Aunque no se dispone de experiencia clínica sobre la nefrototoxicidad por combinación, se recomienda no combinar Carboplatino con aminoglucósidos u otros compuestos nefrotóxicos.

Se han notificado reacciones alérgicas poco frecuentes al Carboplatino, como: erupción cutánea eritematosa, fiebre sin causa aparente o prurito. En raras ocasiones se ha observado anafilaxia, angioedema y reacciones anafilácticas incluyendo broncoespasmo, urticaria y edema facial. Estas reacciones son similares a las observadas después de la administración de otros compuestos que contienen platino y pueden desarrollarse en pocos minutos. La incidencia de reacciones alérgicas puede aumentar con la exposición previa al tratamiento con platino; no obstante, se han observado reacciones alérgicas con la exposición inicial a Carboplatino. La aparición de neurotoxicidad, como la parestesia, reflejos disminuidos en tendones y la ototoxicidad es más probable en pacientes previamente tratados con cisplatino, otros tratamientos que incluyen platino y otros agentes ototóxicos.

Las instalaciones diagnósticas y de tratamiento deben estar preparadas para la administración del tratamiento y sus posibles complicaciones.

Los parámetros de función renal deberán ser cuidadosamente evaluados antes, durante y después del tratamiento.

Después de la administración de Carboplatino aparece trombocitopenia, leucopenia y anemia. Se recomienda el control periódico de hemogramas de sangre periférica durante y después del tratamiento con Carboplatino y una vez por semana a partir de entonces. Esto permitirá la monitorización de la toxicidad, ayudará a determinar los niveles más bajos y la recuperación de los parámetros hematológicos, y ayudará a los posteriores ajustes de dosificación.

Pueden ser necesarias transfusiones y son recomendables reducciones de la dosificación para tratamientos posteriores.

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar posibles reacciones alérgicas y deben recibir tratamiento de soporte adecuado, incluyendo antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides.

Se debe realizar en forma periódica una evaluación neurológica y la valoración de la sensación auditiva, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de Carboplatino.

### 8.2. Embarazo

La seguridad del Carboplatino durante el embarazo no ha sido establecida. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que el Carboplatino es tóxico para el embrión y teratógeno en ratas, además de mutagénico in vivo e in vitro. Si se utiliza Carboplatino durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### 8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, manitol o a otros compuestos que contengan platino
- Embarazo y lactancia
- Pacientes inmunosuprimidos
- Mielosupresión grave
- Tumores sangrantes
- Insuficiencia renal grave preexistente (con aclaramiento de creatinina menor o igual a 20 mL por minuto).

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

El Carboplatino fue administrado en estudios de fase I con dosis de hasta 1.600 mg/m<sup>2</sup> i.v. por sesión. Con esta dosis, se observaron efectos secundarios hematológicos potencialmente mortales con granulocitopenia, trombocitopenia y anemia. Los niveles mínimos de granulocitos, trombocitos y hemoglobina se observaron entre los días 9-25 (media: días 12-17).

También aparecieron los siguientes efectos adversos no hematológicos: alteraciones de la función renal con un descenso del 50% en la tasa de filtración glomerular, neuropatía, ototoxicidad, pérdida de visión, hiperbilirrubinemia, mucositis, diarrea, náuseas y vómitos con cefalea, alopecia, eritema, e infección grave. En la mayoría de los casos, las alteraciones auditivas fueron transitorias y reversibles.

### 10.2. Tratamiento

No se conoce un antídoto para la sobredosis de Carboplatino.

Las complicaciones previstas de la sobredosis estarían relacionadas con la mielosupresión, además de trastornos de las funciones renal y hepática.

El trasplante de médula ósea y las transfusiones (trombocitos, sangre) pueden ser medidas eficaces para tratar los efectos adversos hematológicos.





Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"  
Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que solo debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

