



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CARBOPLATINO

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Otros agentes antineoplásicos. Compuestos de platino.

Código ATC: L01XA02.

3.1. Farmacodinamia

El carboplatino es un antineoplásico que actúa como agente alquilante de platina, usado (solo o en combinación con otros antineoplásicos) para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, como el cáncer de ovario, cáncer de pulmón y el cáncer de cabeza y cuello, entre otros. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción se postula que, tras su administración IV, el fármaco se transforma en un complejo altamente reactivo que se une a las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células cancerosas y produce enlaces inter e intracatenarios cruzados que modifican la configuración del ADN impidiendo con ello su replicación y transcripción, lo cual conduce a la fragmentación y muerte programada (apoptosis) de la célula tumoral.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Posterior a su administración IV se generan de inmediato concentraciones plasmáticas máximas de carboplatino, platino total (platino unido y no unido a proteínas) y platino ultrafiltrable (carboplatino y metabolitos de carboplatino no unidos a proteína).

Distribución

El platino se distribuye ampliamente a los tejidos y fluidos corporales alcanzando niveles elevados en riñón, hígado, piel y tejido tumoral, y concentraciones menores en grasa, cerebro y eritrocitos. Se han reportado volúmenes de distribución en el estado estable (Vdss) de carboplatino, platino total y platino ultrafiltrable de 9 - 25, 23 - 117 y 10 - 20 L/m², respectivamente, pero se desconoce si los mismos difunden a la leche materna o si atraviesan la placenta. Aunque el carboplatino no se une a proteínas plasmáticas, sus derivados platinados lo hacen rápidamente y en altos porcentajes (87% en 24 horas).

Biotransformación

Hasta la fecha no existe evidencia de biotransformación o metabolismo enzimático del carboplatino.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Eliminación

Tanto el carboplatino como sus derivados platinados se excretan principalmente en la orina (65 - 71% en 24 horas) mediante filtración glomerular. Exhibe una vida media de eliminación plasmática como carboplatino y platino ultrafiltrable de 2 - 3 horas y una vida media de eliminación terminal como platino total de 4 - 6 días. Sin embargo, se han reportado pequeñas cantidades de platino total hasta 4 semanas después de la administración IV del carboplatino, lo cual sugiere que la rata de eliminación del platino total podría disminuir con el tiempo.

Linealidad

Su farmacocinética es lineal. Existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas de platino total y libre ultrafiltrable.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal la depuración total de platino se reduce de manera considerable y se incrementa el riesgo de reacciones adversas como mielosupresión. Para evitarlo, se recomienda ajustes de dosificación (reducción).

Edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada la depuración total de platino se reduce de manera considerable y se incrementa el riesgo de reacciones adversas como mielosupresión. Para evitarlo, se recomienda la reducción de dosis (ajustes).

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de reproducción en ratas expuestas a carboplatino durante la gestación han demostrado embriotoxicidad y teratogenicidad. De igual manera, se ha evidenciado también mutagenicidad asociada al fármaco en estudios *in vitro* e *in vivo*; y aunque no se ha estudiado su potencial carcinogénico, en agentes con mecanismo de acción y mutagenicidad similares a las del carboplatino, se ha reportado carcinogenicidad. Sus efectos sobre la fertilidad son desconocidos.

4. INDICACIONES

Tratamiento del carcinoma avanzado de ovario.

Tratamiento del carcinoma de células pequeñas de pulmón.

Tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

En pacientes no tratados previamente y con función renal normal (depuración de creatinina > 60 mL/min), administrar una dosis simple de 400 mg/m^2 mediante infusión IV en un lapso de 15 a 60 minutos, cada 4 semanas.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La dosis no debe repetirse hasta que hayan transcurrido 4 semanas desde la última administración y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 2.000 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea de al menos 100.000 células/mm³.

5.2. Dosis máxima

La descrita en posología. El uso en exceso o más frecuente del producto no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes con valores de depuración 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 dosis:

Depuración de creatinina basal	Dosis inicial (día 1)
41 - 59 mL/min	250 mg/m ²
16 - 40 mL/min	200 mg/m ²

No existen datos suficientes sobre el uso de carboplatino en pacientes con depuración de creatinina ≤15 mL/min que permitan una recomendación para el tratamiento.

Insuficiencia hepática

No se han descritos pautas especiales de dosificación del fármaco para estos pacientes.

Edad avanzada (> 65 años)

Se recomiendan ajustes (para cada dosis que se administre) basados en la tasa de depuración de creatinina y el estado físico del paciente.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

La eficacia y seguridad del carboplatino en menores de 18 años no han sido establecidas.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Carboplatino 10 mg/mL - solución inyectable (ampolla)

Diluir el contenido de 1 o más ampollas del producto (según la dosis a administrar) con solución de cloruro de sodio al 0,9% o de glucosa al 5% hasta una concentración final no menor de 0,5 mg/mL (500 mcg/mL) y administrar de inmediato por infusión IV en 15 - 60 minutos.

Para la preparación y administración de la solución a inyectar se debe evitar el uso de agujas o equipos de perfusión que contengan piezas de aluminio que pudiesen entrar en contacto con el carboplatino, debido al riesgo de una reacción química entre el aluminio y el carboplatino que conduce a la formación de un precipitado, comprometiendo con ello la eficacia terapéutica del antineoplásico.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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

Frecuentes: Infecciones.

Frecuencia no conocida: Neumonía.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

Frecuencia no conocida: Malignidad aguda secundaria asociada al tratamiento.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia.

Frecuentes: Hemorragia.

Raras: Neutropenia febril.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia de médula ósea, síndrome hemolítico-urémico

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide.

Raras: Anafilaxia, shock anafiláctico, angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperuricemia.

Raras: Hiponatremia, anorexia.

Frecuencia no conocida: Deshidratación, síndrome de lisis tumoral.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Neuropatía periférica, parestesia, disminución de los reflejos osteotendinosos, trastorno sensitivo.

Muy raras: Accidente cerebrovascular.

Frecuencia no conocida: Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

Trastornos oculares

Frecuentes: Alteraciones visuales.

Raras: Neuritis óptica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Muy raras: Pérdida de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy frecuentes: Disminución de la agudeza auditiva subclínica, que consiste en la pérdida auditiva de alta frecuencia (4000 8000 Hz), pérdida de audición.

Frecuentes: Tinnitus, ototoxicidad.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Trastorno cardiovascular.

Muy Raras: Insuficiencia cardiaca.

Frecuencia no conocida: Síndrome de Kounis.

Trastornos vasculares

Muy raras: Embolismo, hipertensión, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómito, dolor abdominal.

Frecuentes: Disgeusia, diarrea, estreñimiento, mucositis.

Frecuencia no conocida: Estomatitis, pancreatitis.

Trastornos hepato biliares

Raras: Disfunción hepática grave.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Alopecia, trastornos de la piel, urticaria, erupción, eritema, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Alteraciones musculoesqueléticas.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Trastornos urogenitales.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia.

Frecuentes: Síndrome gripal.

Frecuencia no conocida: Fiebre y escalofríos sin evidencia de infección, reacciones en el sitio de inyección (eritema, necrosis y extravasación), malestar general.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Depuración renal de creatinina disminuida, aumento de urea en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato-aminotransferasa, resultados anormales en las pruebas de función hepática, disminución de sodio en sangre, disminución de potasio en sangre, disminución de calcio en sangre, disminución de magnesio en sangre.

Frecuentes: Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico en sangre.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, a través de la página web: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El uso concomitante de carboplatino y medicamentos con actividad supresora de la médula ósea (como metotrexato, vincristina, vinblastina, ciclofosfamida y doxorubicina, entre otros) o con radioterapia potencia la toxicidad hematológica del carboplatino.

Los diuréticos de asa (como la furosemida, bumetanida y el ácido etacrínico, entre otros) pueden incrementar los riesgos de ototoxicidad, hiperuricemia, alteración electrolítica y deshidratación asociados al carboplatino.

La coadministración de carboplatino y vacunas vivas atenuadas puede conducir a un riesgo considerable de enfermedad sistémica grave.

El carboplatino puede reducir la absorción sistémica de la fenitoína y acelerar su metabolismo, dando lugar a una reducción de sus niveles séricos y, en consecuencia, de su eficacia terapéutica.

El uso de carboplatino en pacientes tratados con medicamentos potencialmente nefrotóxicos (como los antibióticos aminoglucósidos, la vancomicina, la anfotericina B y los antiinflamatorios no esteroideos) incrementa el riesgo en tal sentido.

Con el uso simultáneo de carboplatino y warfarina se han reportado aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR, por sus siglas en inglés).

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No reportadas.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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

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

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.

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/mm³ o las plaquetas son inferiores a 100.000 células/mm³, 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 las 5 y 6 semanas.

El tratamiento combinado de carboplatino y otros agentes mielosupresores tiene que ser planificado con precaución respecto a las dosis e intervalos a objeto de minimizar los efectos aditivos. Podría ser necesario un tratamiento de soporte con transfusión en pacientes que sufren mielosupresión aguda.

La premedicación con antieméticos puede resultar 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 de iniciado el tratamiento. El trastorno de la función renal es también más probable en pacientes que han sufrido nefrotoxicidad previa a consecuencia del tratamiento con cisplatino. Aunque no se dispone de experiencia clínica sobre la nefrotoxicidad por combinación, se recomienda no combinar carboplatino con aminoglucósidos u otros compuestos nefrotóxicos.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

Se han notificado reacciones alérgicas poco frecuentes al carboplatino, como: erupción cutánea eritematosa, fiebre sin causa aparente y prurito. En raras ocasiones se ha observado 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.

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

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

Dado que luego de la administración de carboplatino aparece trombocitopenia, leucopenia y anemia, se recomienda el control hematológico periódico durante y posterior al tratamiento y 1 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 facilitará los posteriores ajustes de dosificación.

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

Se deben realizar en forma periódica evaluaciones de las funciones neurológicas, auditiva, oftalmológica, hepática y renal.

8.2. Embarazo

Como en los ensayos experimentales con carboplatino hubo evidencias de toxicidad embriofetal y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la seguridad de su administración en mujeres embarazadas, su uso durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable.

Previo al inicio del tratamiento en mujeres con potencial reproductivo y vida sexual activa, se les debe informar la necesidad del uso de métodos anticonceptivos confiables y efectivos durante la terapia y hasta por lo menos 6 meses después la última dosis de carboplatino administrada. De igual manera, los hombres con parejas en edad fértil deben ser notificados de la importancia de usar métodos apropiados para la prevención de un



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

embarazo durante el tratamiento y mantenerlos por hasta 3 meses luego de finalizado el mismo.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el carboplatino se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre la seguridad de su administración durante la lactancia, se debe suspender la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Se ha descrito la posibilidad de un efecto adverso del carboplatino sobre la fertilidad en mujeres y hombres presumiblemente asociado a la inducción de una supresión gonadal conducente a amenorrea o azoospermia que, dependiendo de la dosis, duración del tratamiento y uso concomitante de otros antineoplásicos, podrían resultar irreversibles.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El uso del producto puede causar náuseas, vómito, alteraciones visuales y pérdida de la audición, lo cual podría comprometer la capacidad y/o habilidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto a objeto de tomar las previsiones correspondientes.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al carboplatino o a otros compuestos que contienen platino.

Mielosupresión grave.

Tumores sangrantes activos.

Insuficiencia renal grave preexistente.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de carboplatino puede provocar un aumento en la gravedad de sus efectos adversos conocidos como mielosupresión, náusea y vómito, toxicidad neurosensorial aguda, trastornos de la función auditiva, pérdida de la visión, mucositis, diarrea, cefalea, eritema, infección severa, debilidad, inflamación en las extremidades, dificultad respiratoria e insuficiencia hepática y renal.

10.2. Tratamiento

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, según necesidad, incluyendo medidas para tratar las complicaciones hematológicas como trasplante de médula, transfusiones, administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos y soporte renal. La hemodiálisis puede resultar parcialmente eficaz si se realiza dentro de las 3 primeras horas posteriores a la sobredosis, debido a la rápida unión del platino a proteínas plasmáticas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: 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.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2025.