

La lista se presenta por sistema de clasificación de órganos, término preferido de MedDRA y sus frecuencias usando las siguientes categorías: Muy común (≥1/10), común (≥1/100, <1/10), poco común (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, <1/1.000), muy rara (<1/10.000), y desconocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistema de órgano	Frecuencias	Término de MedDRA
Neoplasias benignas y malignas y no especificados (incluidos quistes y pólipos)	Desconocida	Malignidad secundaria relacionada con el tratamiento
Infecciones y parasitosis	Común	Infecciones*
	Desconocida	Neumonía
	Muy común	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Común	Hemorragia*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida	Insuficiencia de la médula ósea, neutropenia febril, síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica
	Común	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafiláctica
Trastornos del sistema inmune	Común	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Desconocida	Deshidratación, anorexia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	Común	Neuropatía periférica, parestesia, disminución de los reflejos osteotendinosos, alteración sensorial, disgeusia
	Desconocida	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*
	Desconocida	Insuficiencia cardíaca*
Trastornos vasculares	Desconocida	Embolismo*, hipertensión, hipotensión, enfermedad venooclusiva (fatal)
Trastornos respiratorio, torácico y mediastinal	Común	Trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Común	Diarrea, estreñimiento, trastorno de la membrana mucosa
	Desconocida	Estomatitis, pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Alopecia, trastorno de la piel
	Desconocida	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 condiciones del sitio deadministración	Desconocida	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
Pruebas de laboratorio	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 estado de rendimiento 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 prevenidos 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 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.

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.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Liofilizado
Conservar en su envase original a temperatura ambiente (menor a 25 °C). Proteger de la luz.

Solución de carboplatino
Una vez reconstituido, la solución diluida debe ser utilizada inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, no debe almacenarse por más de 24 horas entre 2 °C y 8°C.

PRESENTACIONES
Omilipis® 50: envases conteniendo 1 y 5 frasco ampollas.
Omilipis® 150: envases conteniendo 1 y 5 frasco ampollas.
Omilipis® 450: envases conteniendo 1 y 5 frasco ampollas.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

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

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

Especialidad Medicinal autorizada 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, Argentina.
Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 03/05/22



OMILIPIS® CARBOPLATINO 50 mg, 150 mg, 450 mg Injectable liofilizado Vía intravenosa

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
Cada frasco ampolla de 50 mg contiene:
Carboplatino.....50,0 mg
Manitol.....50,0 mg

Cada frasco ampolla de 150 mg contiene:
Carboplatino.....150,0 mg
Manitol.....150,0 mg

Cada frasco ampolla de 450 mg contiene:
Carboplatino.....450,0 mg
Manitol.....450,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico.
Código ATC: LO1XA02

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 intrcatenario e intercatenario en las células expuestas al fármaco. La reactividad del ADN se ha correlacionado con la citotoxicidad.

Farmacocinética
Absorción
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.

Distribución
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.

Eliminación
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. 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.

Población pediátrica
La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN
Posología
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.

040551-07

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 mielo-supresora previa y/o bajo estado de rendimiento (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 re-acciona 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 mante- nido en aproximadamente un 25% con las siguientes recomendaciones de dosificación:

Creatinina basal	Aclaramiento de dosis inicial (día 1)
41-59 ml/min	250 mg/m² I.V.
16-40 ml/min	200 mg/m² 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 mielo-supresión.

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.

Método de administración

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

Poblaciones especiales

Uso en ancianos

En pacientes mayores de más de 65 años de edad, es necesario el ajuste de la dosis de carboplatino du-rante 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 la solución y el envase contenedor lo permita. De observarse una parti-cula, 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 entrena-dos 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 ma-teriales que han entrado en contacto con carboplatino, así como cualquier producto médico no utilizado o material de residuo 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 clo-ruro de sodio al 0,9%, después de la reconstitución el producto puede ser diluido desde una concentra-ción 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).

Conservación una vez preparada la solución

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 °C 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 minu-to), 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 contie-nen 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 trom-bocitopenia, 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 extenso tratamiento previo con el fármaco para su enfermedad o con cisplatino, tienen estado de rendimiento bajo y son de edad avanzada.

Los parámetros de la función renal deben evaluarse antes, durante y después de la dosis inicial del tra-tamiento 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. 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 efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los efectos de la terapia concomitante.

Los pacientes con mielosupresión persistente y severa tienen alto riesgo de complicaciones infeccio-sas, incluyendo resultados fatales. Si cualquiera de estos eventos ocurre, el tratamiento con carboplati-no debe ser discontinuado.

Reacciones alérgicas

Como con otras drogas basadas en platino, las reacciones alérgicas que aparecen con mayor frecuen-cia durante la administración pueden requerir discontinuación de la infusión. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente y un tratamiento sintomático apropiado (incluyendo el uso de antihistami-nicos, adrenalina y/o glucocorticoides) también debe iniciarse en tales casos.

Se han reportado reacciones cruzadas, algunas veces fatales, con todos los compuestos que contie-nen 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 discontinuarse al primer signo de cualquier evidencia de anemia hemolítica micro-angiopática, 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 dis-minución 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 reali-zarse 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 recupe-rarse 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 pue-de 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 Imágenes por Resonancia Magnética (IRM).

Enfermedad veno-oclusiva hepática

Se han informado casos de enfermedad veno-oclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal), incluyendo casos fatales.

Los pacientes deben ser monitoreados por signos y síntomas de función hepática alterada, hiperten-sión portal que no sea resultante de metástasis hepática.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha reportado en la experiencia posterior a la comercialización síndrome de lisis tumoral (SLT) en pa-cientes luego del uso de carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con riesgo elevado de SLT, tales como pacientes con alta tasa proliferativa, alta carga tumor-al, y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos, deben ser monitoreados estrechamente y se deben to-mar las precauciones necesarias.

Dosis de carboplatino

Algunos subgrupos de pacientes (edad entre 40-59, IMC 20-25) tienen un riesgo particular de subtrata-miento si la TFG se estima usando la formula de Cockroft Gault. Siendo crucial una estimación correcta de la TFG para el tratamiento con intención curativa, en tales casos las determinaciones de TFG debe realizarse utilizando métodos de medición estándar (inulina, 51Cr-EDTA, 99mTc-DTPA, 125I-otalama-to o iohexol) preferiblemente, cuando sea factible.

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 dis-ponibles 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

Interacciones debidas al empleo concomitante de otras sustancias

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 en-fermedades, y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia para el cáncer, puede requerir un aumento en la frecuencia de la monitorización del RIN si un paciente es trata-do con anticoagulantes orales.

Vacunas

La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo carboplatino puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe vitarse en pacientes que reciben carboplatino. Las vacunas muertas o inacti-vas pueden ser administradas; sin embargo, la respuesta de tales vacunas puede verse disminuida.

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 sis-témica, 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. poliomielitís).

- Fenitoína, fosfenitoína: Riesgo de exacerbación de convulsiones (resultante de la disminución de ab-sorción intestinal de la fenitoína por el fármaco citotóxico), riesgo de aumento de la toxicidad o la pérdi-da 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, vancomici-na, 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 pre-caución debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulativas.

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

Interacciones entre la droga y las pruebas de laboratorio

- Toxicidad hematológica

La leucopenia, la neutropenia y la trombocitopenia son dosis dependientes y dosis limitadas. Los re-cuentos 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 he-

matológicos y ayudar 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 ini-cial. 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 re-ducción de la dosis recomendada para el tratamiento posterior.

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

Se ha notificado anemia hemolítica, con la presencia de anticuerpos inducidos por fármacos serológi-cos, en pacientes tratados con carboplatino. Este evento puede ser fatal.

Se han informado casos de leucemia promielocítica aguda y síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mieloide aguda (LMA) años después de la terapia con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Se ha demostrado que el carboplatino es embriotóxico y teratogénico 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, embarazo y lactancia

Fertilidad

Puede ocurrir supresión gonadal resultante en amenorrea o azoospermia en pacientes que reciben te-rapia antineoplásica.

Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversi-les. 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 demos-trado que el carboplatino es embriotóxico y teratogénico en ratas que reciben el fármaco durante la or-ganogénesis. 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 si quedan embarazadas durante el tratamiento con carboplatino. El carboplatino no debe utilizarse en muje-res embarazadas o en mujeres en edad fértil que puedan quedar embarazadas a menos que los benefi-cios 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.

Poblaciones especiales

Empleo en ancianos

En estudios que incluyeron terapia combinada con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes ancia-nos 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 pre- via 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 al-teración 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 em-bargo, el carboplatino puede causar náuseas, vómitos, anomalías de la visión y ototoxicidad, por lo tan-to, los pacientes deben ser advertidos del efecto potencial de estos eventos sobre la capacidad de con-ducir 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.