

CARBOKEBIR**CARBOKEBIR 50 mg**

Inyectable Liofilizado
Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

Composición:

Cada Frasco-ampolla liofilizado contiene:

CARBOPLATINO	50 mg
Manitol	50 mg

CARBOKEBIR 150 mg

Inyectable Liofilizado
Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

Composición:

Cada Frasco-ampolla liofilizado contiene:

CARBOPLATINO	150 mg
Manitol	150 mg

CARBOKEBIR 450 mg

Inyectable Liofilizado
Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

Composición:

Cada Frasco-ampolla liofilizado contiene:

CARBOPLATINO	450 mg
Manitol	450 mg

Clasificación ATC: L01XA02

ACCIÓN TERAPÉUTICA: ANTINEOPLÁSICO.

PROPIEDADES

El carboplatino, al igual que el cisplatino, reacciona con el DNA celular formando uniones cruzadas intracadenas e intercede. Su mecanismo de acción parece ser similar al de los agentes alquilantes bifuncionales. La reacción (aquation) del carboplatino por la cual se producen sus especies activas es más lenta que la que ocurre en el cisplatino. A pesar de esta diferencia, tanto el carboplatino como el cisplatino inducen igual número de entrecruzamientos entre la droga y el DNA, causando equivalentes lesiones y efectos biológicos. La diferencia en la potencia de carboplatino y cisplatino parece estar directamente relacionada a la diferencia en la velocidad de activación.

Farmacocinética: en pacientes con clearance de creatinina de 60 ml/min o más, los niveles plasmáticos de carboplatino intacto decaen en forma bifásica luego de una inyección endovenosa de 300 a 500 mg/m² de carboplatino. La vida media plasmática inicial (alfa) es de 1.1 a 2 horas y la vida media postdistribución (beta) es de 2.6 a 5.9 horas. El clearance corporal total es de 4.4 litro/hora, el volumen aparente de distribución es de 16 litros y el tiempo medio de residencia es de 3.5 horas. Los valores de C_{max} y AUC bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo desde 0 hasta ∞ aumentan linealmente con la dosis, aunque el incremento fue levemente mayor que el proporcional a la dosis. Exhibe una farmacocinética lineal. No se une significativamente a proteínas plasmáticas. La principal ruta de eliminación es la excreción renal. No existen datos suficientes para determinar en que medida se produce excreción biliar.

INDICACIONES

Tratamiento inicial del carcinoma de ovario avanzado en combinación con otros agentes quimioterápicos. Una combinación establecida consiste en CARBOPLATINO y ciclofosfamida.

Tratamiento secundario, paliativo, del carcinoma de ovario avanzado recurrente luego de una quimioterapia incluyendo a aquellos pacientes previamente tratados con cisplatino.

Toxicidad comparativa: los patrones de toxicidad observados en estudios en los que se comparan un régimen con CARBOPLATINO y otro con combinaciones de cisplatino contiene diferencias significativas entre ambos. Las diferencias entre ambos estudios pueden ser explicada por la dosificación diferente del cisplatino y por dife-

rencias en los cuidados de soporte. El régimen con carboplatino induce una trombocitopenia significativamente mayor, y en un estudio leucopenia significativamente mayor y mayor necesidad de soporte transfusional. El régimen con cisplatino produce anemia significativamente mayor en un estudio. Sin embargo, no ocurren diferencias significativas en cuanto a infecciones y episodios hemorrágicos.

En el régimen con cisplatino se observaron toxicidades no hematológicas (emesis, neurotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad renal, hipomagnesemia y alopecia) con una frecuencia significativamente mayor.

Usado como agente único para el tratamiento secundario de cáncer de ovario avanzado: en dos estudio prospectivos, randomizados controlados en pacientes con cáncer de ovario avanzado previamente tratados con quimioterapia, el CARBOPLATINO logró seis respuestas clínicas completas en 47 pacientes. La duración de esas respuestas tuvo un rango de 45 a 71+ semanas.

DOSIFICACIÓN

La dosis debe ajustarse a los requerimientos individuales de cada paciente, basándose en la respuesta clínica y en la aparición o severidad de la toxicidad.

Como único agente: Para pacientes con carcinoma de ovario recurrente la administración se hace por infusión IV, a razón de 360 mg/m² en una única dosis; 1 día cada 4 semanas. No debe repetirse el tratamiento simple intermitente hasta que el recuento de neutrófilos no sea al menos de 2.000 y el de plaquetas de al menos 100.000 celulas/mm³.

En terapia combinada con ciclofosfamida: en la terapia de cáncer de ovario avanzado, una combinación efectiva para pacientes no tratados previamente consiste en: CARBOPLATINO 300 mg/m² IV 1 día cada 4 semanas durante 6 ciclos; ciclofosfamida 600 mg/m² IV 1 día cada 4 semanas durante 6 ciclos. No debe repetirse el tratamiento simple intermitente hasta que el recuento de neutrófilos no sea al menos de 2.000 y el de plaquetas de al menos 100.000 celulas/mm³. La infusión se prepara por dilución en Agua Estéril para Inyección, solución acuosa de Dextrosa al 5% o de cloruro de sodio al 0,9%, a la concentración de 10 mg/ml (también pueden prepararse en soluciones tan diluidas como 0.5 mg/ml), durante un período de 15 a 60 minutos. La administración es exclusivamente por vía intravenosa. Dosis máxima 300-450mg/m² de superficie corporal cada 28 días por vía IV (infusión rápida). Dosis mínima 75-150mg/m² de superficie corporal cada 28 días por vía IV. La dosificación deberá ajustarse sobre la base de los parámetros hemáticos o en los enfermos con factores de riesgo tales como bajo performance status, edad mayor de 65 años y tratamiento mielosupresor previo intenso.

Modo de preparación: se diluye el contenido de cada frasco ampolla en agua destilada o solución de dextrosa al 5% de modo que la concentración final sea de 10 mg/ml de CARBOKEBIR en solución. No es necesaria la sobrehidratación del paciente. Una vez preparada la solución, permanecerá estable a temperatura ambiente durante 8 horas, pero una vez transcurrido ese período deberá descartarse.

Su administración, exclusivamente intravenosa, requiere la supervisión de un médico entrenado en la administración de fármacos citostáticos.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN DE ESTE MEDICAMENTO

Como todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones para su preparación, manipulación y eliminación seguras. Si bien no existe consenso general sobre los procedimientos a seguir, se recomienda:

-Solamente el personal entrenado debe manipular esta clase de medicamento. Esta operación debe excluir mujeres embarazadas. Deberá ser administrado bajo supervisión de un médico calificado con experiencia en la utilización de quimioterapia antineoplásica.

-La manipulación y reconstitución del producto deben ser realizadas en un área especialmente designada. La superficie de trabajo debe estar cubierta con papel absorbente laminado sobre plástico descartable. Se requiere tomar las debidas precauciones en su utilización, indispensables para todo agente citotóxico.

-Todo el material no utilizado que haya estado en contacto con drogas citotóxicas, debe ser separado, puestos en bolsa de polietileno con doble sello e incinerados a 1000°C o más. Los desechos deben recibir un tratamiento similar.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al medicamento, a derivados del platino o al manitol. Depresión de la médula ósea o hemorragias.

ADVERTENCIAS

Control hematológico semanal con eventual ajuste de dosis, monitoreo periódico de la función renal y hepática. La presencia de aluminio en agujas o envases puede conducir a un precipitado de platino con la consecuente pérdida de potencia. Su administración, exclusivamente intravenosa, requiere la supervisión de un médico entrenado en la administración de fármacos citostáticos. No se requiere hiperhidratación, diuresis forzada ni suplemento de electrolitos, posibilitándose el tratamiento ambulatorio sin riesgo aumentado de toxicidad renal.

PRECAUCIONES GENERALES

No deben usarse, en la preparación o administración de la droga, agujas o sets de administración endovenosa que contiene partes de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino. El aluminio puede reaccionar con el carboplatino causando la formación de un precipitado y pérdida de la potencia.

Interacción con drogas: el carboplatino puede potenciar los efectos renales de compuestos nefrotóxicos.

Carcinogénesis, mutagénesis y disminución de la fertilidad: el potencial carcinogénico del carboplatino no ha sido estudiado, pero compuestos con similar mecanismo de acción y perfiles de mutagenicidad son carcinogénicos. El carboplatino ha mostrado ser mutagénico in vivo e in vitro. También ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas que recibieron esta droga durante la organogénesis. Malignidad secundaria se ha observado en asociación con terapias multi-droga.

Embarazo: carboplatino puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Carboplatino ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico en ratas. No existen estudios adecuados en mujeres embarazadas.

Lactancia: no se conoce si carboplatino se excreta en la leche materna. Se recomienda discontinuar la lactancia si la madre es tratada con carboplatino.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Toxicidad hematológica: la supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante para la dosis de carboplatino. Trombocitopenia < 50000/mm³ (25-35%), neutropenia < 1000/mm³ (16-21%), leucopenia < 2000/mm³ (15-26%). El nadir ocurre usualmente a los 21 días de recibido el tratamiento y para el día 28 más del 67% de los pacientes ha recuperado valores aceptables de células/mm³. La supresión medular es más frecuente en pacientes con disfunción renal. Los efectos hematológicos, aunque usualmente reversibles, resultan en infecciones y complicaciones hemorrágicas en un 5% de los pacientes tratados con carboplatino, muerte relacionada con esta droga ha ocurrido en menos del 1% de los pacientes tratados.

Se ha observado fiebre en pacientes que presentan neutropenia. Anemia con hemoglobina < 11 g/dl (71%). La incidencia de la anemia aumenta a medida que aumenta el número de tratamientos realizados. Se ha administrado transfusión al 26% de los pacientes tratados con carboplatino. La depresión de la médula ósea puede ser más severa cuando el carboplatino es combinado con otras drogas supresoras o con radioterapia.

Trastornos gastrointestinales: náuseas (10-15%), vómitos (65%) es menos emetogénico que el cisplatino. Su incidencia y gravedad cesan dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento y se reducen con el empleo previo de antieméticos. Dolor abdominal (17%), diarrea (6%) y constipación (6%).

Toxicidad neurológica: Neuropatía periférica (4-6%) con suaves parestesias frecuentes. La terapia con carboplatino produce menor cantidad y más leves efectos adversos neurológicos que los producidos con cisplatino. Ototoxicidad y otras anomalías sensoriales como disturbios visuales y cambios en el gusto (1%). Síntomas en Sistema Nervioso Central se han reportado en 5% de los pacientes pero parecen estar más relacionados con los agentes antieméticos.

Aunque la incidencia global de los efectos adversos neurológicos periféricos inducidos por carboplatino son bajos, el tratamiento prolongado, particularmente en pacientes pretratados con cisplatino, pueden resultar en neurotoxicidad acumulativa.

Nefrotoxicidad: el desarrollo de una función renal anormal no es común, a pesar del hecho de que el carboplatino, a diferencia del cisplatino, es administrado sin altos volúmenes de hidratación y/o diuresis forzada.

Función renal anormal testeada como creatinina sérica anormal (6%), como nitrógeno uréico plasmático (14-22%), la mayoría de estas anomalías fue leve y al menos la mitad de ellas fue reversible.

Hepatotoxicidad: bilirrubina total anormal (5%), SGOT anormal (15%), fosfatasa alcalina anormal (24%), la mayoría de estas anomalías fue leve y al menos la mitad de ellas fue reversible, aunque el rol de la metástasis en hígado puede complicar la evaluación en la mayoría de los pacientes.

Cambios electrolíticos: la incidencia de disminución anormal de los valores de electrolitos séricos fue: sodio 29%, potasio 20%, calcio 22%, y magnesio 29%. No se administra rutinariamente suplemento de electrolitos en forma concomitante con carboplatino, y esas anomalías electrolíticas fueron raramente asociadas con síntomas.

Reacciones alérgicas: hipersensibilidad al carboplatino 2%. Rash, urticaria, eritema, prurito, y raramente broncoespasmo e hipotensión. Estas reacciones son exitosamente manejadas con tratamientos con epinefrina, corticosteroides, y antihistamínicos.

Otros eventos: dolor, astenia, alopecia, falla cardíaca, embolismo, accidente cerebrovascular, síndrome urémico hemolítico, malestar, anorexia e hipertensión. Cada uno < 1%.

SOBREDOSIS

No se conoce antídoto para el Carboplatino. La complicación anticipada de la sobredosis será secundaria a la supresión medular y/o a la toxicidad hepática. 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.

VENCIMIENTO

No administrar este medicamento luego de la fecha indicada en el envase.

CONSERVACIÓN

Conservar este medicamento a temperatura y humedad ambiente, en su frasco original. Evitar la exposición a la luz. Una vez preparada la solución, permanecerá estable a temperatura ambiente durante 8 horas, pero una vez transcurrido ese período deberá descartarse

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 50.543

Laboratorios ASPEN S.A.

Director Técnico: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Dirección: Remedios 3439/43 - C1407HJC - CABA

Elaborado en: - Nazarre 3446/54 - CABA

- Panamá 2121, Martínez, Bs. As.

- Calle N°8, esquina N°7, Parq. ind. Pilar, Bs. As.