



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **5266**

BUENOS AIRES, **21 AGO 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-024474-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FADA PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para el producto FADA CARBOPLATINO / CARBOPLATINO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 50 mg; 150 mg; 450 mg, autorizado por el Certificado N° 40.603.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 247 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5266**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 202 a 213, 217 a 228 y 232 a 243, y de rótulos de fojas 214 a 216, 229 a 231 y 244 a 246, desglosando de fojas 202 a 216, para la Especialidad Medicinal denominada FADA CARBOPLATINO / CARBOPLATINO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 50 mg; 150 mg; 450 mg, propiedad de la firma FADA PHARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 40.603 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.


ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

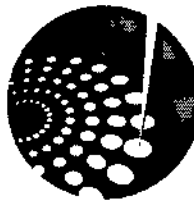
Expediente Nº 1-0047-0000-024474-10-1

DISPOSICIÓN Nº

**5266**

nc

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



5266  
Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



## PROYECTO DE PROSPECTO

Página 1 de 12

### FADA CARBOPLATINO CARBOPLATINO INYECTABLE LIOFILIZADO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### FORMULA CUALICUANTITATIVA

##### FADA CARBOPLATINO 50 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Carboplatino.....50 mg.

Manitol.....50 mg.

##### FADA CARBOPLATINO 150 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Carboplatino.....150 mg.

Manitol.....150 mg.

##### FADA CARBOPLATINO 450 mg

Cada frasco ampolla contiene:

..... Carboplatino.....450 mg.

Manitol.....450 mg.

#### CODIGO ATC

L01X A02

#### ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

#### INDICACIONES

Carboplatino esta indicado para el tratamiento de:

Carcinoma ovárico avanzado de origen epitelial en:

- Tratamiento de primera línea
- Tratamiento de segunda línea, tras el fracaso de otros tratamientos.
- Carcinoma de Pulmón de células pequeñas

#### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

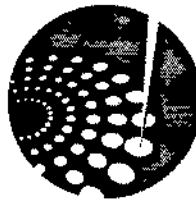
##### Propiedades Farmacodinámicas

El Carboplatino es un agente antineoplásico. Su actividad fue comprobada sobre varias líneas de células murinas y humanas.

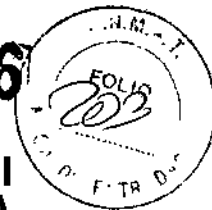
El Carboplatino exhibió una actividad comparable al cisplatino contra un amplio rango de tumores, independientemente de su ubicación.

OMAR FLORES  
Apoderado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aido Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



5 2 6 6  
Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



## PROYECTO DE PROSPECTO

Página 2 de 12

Las técnicas de elución alcalina y los estudios de unión de ADN comprobaron que los modos de acción del Carboplatino y el cisplatino son cualitativamente similares. Tal como el cisplatino, el Carboplatino induce cambios en la conformación superhelicoidal del ADN, que se condice con un efecto "acortamiento" del ADN. Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

### Propiedades Farmacocinéticas

Tras la administración de Carboplatino en humanos, existe una relación lineal entre la dosis y las concentraciones plasmáticas de platino total libre ultrafiltrable. El área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo para el platino total también muestra una relación lineal con la dosis cuando el aclaramiento de creatinina es  $>60$  ml/min.

La repetición de la dosis durante cuatro días consecutivos no produjo una acumulación de platino en plasma. Tras la administración de Carboplatino, los valores obtenidos para las semividas de eliminación terminal de platino libre ultrafiltrable y de Carboplatino en humanos son de alrededor de 6 horas y 1,5 horas, respectivamente. Durante la fase inicial, la mayor parte del platino libre ultrafiltrable está presente como Carboplatino. La semivida terminal del platino plasmático total es de 24 horas. Alrededor de un 87% del platino plasmático se une a proteínas en las 24 horas siguientes a la administración. El Carboplatino se excreta principalmente en la orina, con una recuperación aproximada de un 70% del platino administrado a las 24 horas. La mayor parte del fármaco se excreta en las primeras 6 horas. El aclaramiento corporal y renal total del platino libre ultrafiltrable está correlacionado con la velocidad de filtración glomerular y no con la secreción tubular.

Se observó que el aclaramiento de Carboplatino varía de 3 a 4 veces en pacientes pediátricos. Respecto de los pacientes adultos algunos datos de la bibliografía sugieren que la función renal puede contribuir a la variabilidad en el aclaramiento del Carboplatino

### ESTUDIOS CLINICOS

#### Uso de Ciclofosfamida en el tratamiento inicial del cáncer de ovario:

En un estudio al azar, controlado pacientes con cáncer de ovario avanzado tratados con quimioterapia se trataron con Carboplatino o Cisplatino ambos combinados con Ciclofosfamida, cada 28 días por 6 ciclos antes de la reevaluación quirúrgica. Se obtuvieron los siguientes resultados:

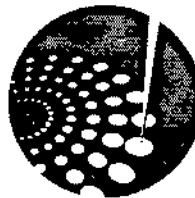
**Toxicidad comparativa:** El patrón de toxicidad del régimen de administración de Carboplatino fue significativamente diferente al de Cisplatino. Las diferencias entre ambos estudios pueden explicarse por las diferentes dosis de Cisplatino y la diferencia en la terapia de soporte. El régimen con Carboplatino indujo una trombocitopenia significativamente mayor y en un estudio una leucopenia significativamente mayor, y una mayor necesidad de apoyo transfusional. El régimen con Cisplatino produjo mayor anemia en uno de los estudios. Sin embargo no se produjeron diferencias en la incidencia de infecciones y de episodios hemorrágicos. En el régimen con Cisplatino fueron más frecuentes los efectos tóxicos no hematológicos (emesis, neurotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad renal, hipomagnesemia y alopecia).

**Uso como único agente para el tratamiento secundario del cáncer de ovario avanzado:** En dos estudios controlados, al azar, en pacientes con cáncer de ovario avanzado previamente tratados con quimioterapia, el Carboplatino logró el 12% de resultados clínicos completos en los pacientes estudiados. La duración de estos resultados fue de 45 a 71 semanas.

#### Efectos adversos en pacientes con cáncer de ovario

OMAR FLORES  
Apoderado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138

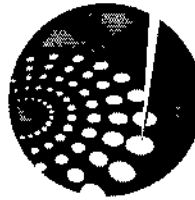

**PROYECTO DE PROSPECTO**

Página 3 de 12

	Terapia combinada con Ciclofosfamida %	Terapia con Carboplatino único agente %
<b>Médula ósea</b>		
Trombocitopenia < 100.000/mm <sup>3</sup>	66	62
< 50.000/ mm <sup>3</sup>	33	35
Neutropenia < 2.000 células/ mm <sup>3</sup>	96	67
< 1.000 células/ mm <sup>3</sup>	82	21
Leucopenia < 4.000 células/ mm <sup>3</sup>	97	85
< 2.000 células/ mm <sup>3</sup>	71	26
Anemia <11 g/dl	90	90
< 8 g/dl	14	21
Infecciones	16	5
Hemorragia	8	5
Transfusiones	35	44
<b>Gastrointestinal</b>		
Náuseas y vómitos	93	92
Vómitos	83	81
Otros efectos	46	21
<b>Neurológicos</b>		
Neuropatías periféricas	15	6
Ototoxicidad	12	1
Otros efectos	5	1
Neurotoxicidad Central	26	5
<b>Renal</b>		
Elevaciones de creatinina sérica	6	10
Elevaciones de Uremia	17	22
<b>Hepática</b>		
Elevaciones de la Bilirrubina	5	5
Elevaciones de la SGOT	20	19
Elevaciones de la Fosfatasa Alcalina	29	37
<b>Pérdida de Electrolitos</b>		
Sodio	10	47
Potasio	16	28
Calcio	16	31
Magnesio	61	43
<b>Otros efectos adversos</b>		
Dolor	44	23
Astenia	41	11
Cardiovascular	19	6
Respiratorio	10	6

 OMAR FLORES  
Apoderado

 Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M. N. 15188


**PROYECTO DE PROSPECTO**

Página 4 de 12

Alérgico	11	2
Genitourinario	10	2
Alopecia	49	2
Mucositis	8	1

**POSOLOGIA Y ADMINISTRACION**

El Carboplatino sólo debe administrarse por vía intravenosa. La dosis recomendada de Carboplatino en pacientes adultos no tratados previamente cuya función renal es normal (aclaramiento de creatinina >60 ml/min) es una dosis única de 400 mg/m<sup>2</sup> administrada mediante infusión intravenosa durante un plazo de tiempo corto (15 a 60 minutos).

Alternativamente, la dosis también puede determinarse mediante la fórmula de Calvert detallada a continuación: Dosis (mg) = ABC diana (mg/ml × min) × [velocidad de filtración glomerular ml/min + 25].

Dosis (mg) = ABC diana (mg/ml × min) × [velocidad de filtración glomerular] ml/min + 25]		
ABC diana	Quimioterapia planificada	Tratamientos anteriores
5-7 mg/ml.min	Carboplatino únicamente	No tratado anteriormente
4-6 mg/ml.min	Carboplatino únicamente	Tratado anteriormente
4-6 mg/ml.min	Carboplatino más ciclofosfamida	No tratado anteriormente

Nota: Con la fórmula de Calvert, la dosis total de Carboplatino se calcula en mg, no en mg/m<sup>2</sup>. La fórmula de Calvert no debe emplearse en pacientes tratados previamente en forma intensiva\*\*.

\*\*Se considera que un paciente recibió un tratamiento intensivo si se le administró alguno de los siguientes agentes:

- mitomicina C
- nitrosourea
- quimioterapia combinada de doxorubicina/ciclofosfamida/cisplatino
- terapia combinada de 5 agentes o más
- radioterapia >4.500 rad en una zona de 20 x 20 cm o en varias zonas de tratamiento.

La terapia con Carboplatino debe interrumpirse si el tumor es resistente al tratamiento, si la enfermedad progresa o si ocurren efectos adversos intolerables.

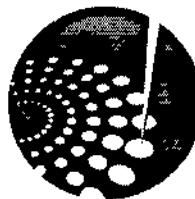
El tratamiento debe repetirse después de pasadas 4 semanas de un ciclo previo de Carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥2000 células/mm<sup>3</sup>, y las plaquetas, ≥100.000 células/mm<sup>3</sup>. Se recomienda reducir la dosis inicial entre un 20% y un 25% en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo tales como tratamiento mielosupresor previo o mal estado general (ECOG-Zubrod 2-4 o Karnofsky inferior a 80).

Es aconsejable determinar el nadir hematológico mediante recuentos sanguíneos semanales durante los ciclos iniciales del tratamiento con Carboplatino para poder efectuar ajustes de dosis en el futuro.



OMAR FLORES  
Apoderado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Taghlabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



## PROYECTO DE PROSPECTO

Página 5 de 12

### Insuficiencia renal

Los pacientes cuyos valores de aclaramiento de creatinina son inferiores a 60 ml/min tienen un mayor riesgo de presentar mielosupresión.

El uso óptimo de Carboplatino en pacientes con deterioro renal requiere un adecuado ajuste de la dosis y un control frecuente de los nádiros hematológicos y de la función renal. El Carboplatino no debe emplearse en casos en que la velocidad de filtración glomerular sea <20 ml/min.

### Terapia combinada

El uso óptimo de Carboplatino en combinación con otros agentes mielosupresores requiere un ajuste de la dosis según el régimen y terapia que serán adoptados.

### Uso en niños

Dado que no se dispone de experiencia suficiente acerca del uso de Carboplatino en niños, no es posible hacer una recomendación de dosis específica.

### Uso en ancianos

Dependiendo de las condiciones físicas del paciente, puede que resulte necesario efectuar un ajuste de la dosis al principio o ya iniciado el tratamiento.

**Preparación de la solución intravenosa:** Inmediatamente antes de ser administrado, el contenido de cada vial de Fada Carboplatino debe ser reconstituido en Agua Estéril para Inyección según el siguiente cuadro:

Vial	Volumen de Diluyente
50 mg	5 ml
150 mg	15 ml
450 mg	45 ml

Las diluciones mencionadas dan una concentración de Carboplatino de 10 mg/ml. Luego de obtenida esta concentración, Fada Carboplatino puede ser diluido a concentraciones más bajas tal como 0,5 mg/ml con Dextrosa el 5% en Agua o Solución de Cloruro de Sodio al 0.9%. De esta manera se administra por infusión intravenosa continua o intermitente en un lapso de 15-60 minutos.

### CONTRAINDICACIONES

El Carboplatino está contraindicado en pacientes que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- hipersensibilidad a la sustancia activa o a otros compuestos que contengan platino
- lactancia
- mielosupresión severa
- tumores sangrantes
- insuficiencia renal grave preexistente (aclaramiento de creatinina <20 ml/minuto).

### ADVERTENCIAS

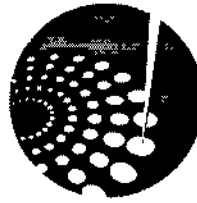
**Fertilidad:** Las mujeres en periodo de fertilidad deben ser advertidas sobre la necesidad de evitar el embarazo con medidas contraceptivas efectivas al inicio y hasta 6 meses después del tratamiento. En el



OMAR FLORES  
Apoderado



Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15139



## PROYECTO DE PROSPECTO

Página 6 de 12

caso de mujeres embarazadas o que queden embarazadas durante el tratamiento, debe llevarse a cabo un examen genético.

El Carboplatino es genotóxico. Los varones que reciben Carboplatino no deben engendrar un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado, y deben informarse sobre la posibilidad de almacenar esperma antes de iniciar el tratamiento por la posibilidad de que la terapia con Carboplatino provoque infertilidad irreversible.

El Carboplatino debe ser administrado por personal que se encuentre bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapia antineoplásica. Es recomendable tener a disposición equipos de diagnóstico y tratamiento adecuados para el manejo de la terapia en sí y de posibles complicaciones.

La mielosupresión por Carboplatino está estrechamente relacionada a su aclaramiento renal. Los pacientes que presentan una función renal anormal o reciben terapia concomitante con otros medicamentos con potencial nefrotóxico son susceptibles de experimentar mielotoxicidad más grave y prolongada. Por ello, los parámetros de la función renal deben ser evaluados cuidadosamente antes y durante la terapia.

En circunstancias normales, los ciclos de infusión de Carboplatino no deben repetirse con una frecuencia mayor a la mensual. Tras la administración de Carboplatino, puede producirse trombocitopenia, leucopenia y anemia. Se recomienda realizar controles frecuentes de los recuentos de sangre periférica a lo largo y después del tratamiento con Carboplatino. Los tratamientos combinados de Carboplatino con otros compuestos mielosupresores deben planificarse muy cuidadosamente en cuanto a las dosis y los tiempos, a fin de minimizar los efectos aditivos. En pacientes que presentan mielosupresión grave, puede ser necesario realizar una terapia transfusional de apoyo. El Carboplatino puede provocar náuseas y vómitos. Se ha observado que la medicación previa con antieméticos sirve para reducir la incidencia e intensidad de estos efectos.

Puede ocurrir insuficiencia renal y hepática asociadas a Carboplatino. Las dosis muy altas de Carboplatino (>5 veces la dosis recomendada como agente único) provocaron anomalías severas en la función hepática y/o renal. No resulta claro si un programa de hidratación apropiado podría anular los efectos sobre la función renal. Es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento ante la presencia de alteraciones moderadas a severas en las pruebas de función renal o hepática (ver la Sección 4.8).

La incidencia y severidad de la nefrotoxicidad puede verse incrementada en los pacientes que tengan insuficiencia renal anterior al tratamiento con Carboplatino. Asimismo, la incidencia de insuficiencia renal puede ser mayor en pacientes que hayan experimentado nefrotoxicidad previamente como resultado de la terapia con cisplatino. Si bien no existe evidencia clínica de que los compuestos nefrotóxicos sean acumulativos, no se recomienda combinar Carboplatino con aminoglucósidos u otros compuestos nefrotóxicos. Se han observado reacciones alérgicas infrecuentes al Carboplatino, como erupción cutánea eritematosa, fiebre sin causa aparente o prurito.

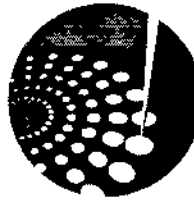
En casos raros, se ha reportado anafilaxis, angioedema y reacciones anafilactoides, incluyendo broncoespasmo, urticaria y edema facial. Estas reacciones son similares a las observadas tras la administración de otros compuestos que contienen platino y pueden ocurrir en minutos. La incidencia de las reacciones alérgicas puede aumentar si hubo exposición previa a terapias con platino; no obstante, se han observado reacciones alérgicas en la exposición inicial a Carboplatino. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar posibles reacciones alérgicas y deben recibir una adecuada terapia de apoyo que incluya antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides.

Debe realizarse una evaluación neurológica y auditiva regularmente, sobre todo en los pacientes que reciben dosis elevadas de Carboplatino. La neurotoxicidad (parestesia, disminución de los reflejos tendinosos profundos y ototoxicidad, por ejemplo) suele aparecer con más frecuencia en los pacientes

OMAR FLORES  
Apoderado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138





## PROYECTO DE PROSPECTO

Página 7 de 12

que previamente recibieron otros tratamientos con agentes con platino y agentes ototóxicos.

Si bien el potencial carcinogénico del Carboplatino no ha sido estudiado, se ha informado que ciertos compuestos con mecanismos de acción y mutagenicidad similares son carcinogénicos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la administración del Carboplatino en niños. No deben emplearse elementos que contengan aluminio durante la preparación o la administración del Carboplatino.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** El Carboplatino no influye o tiene una influencia mínima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, este medicamento puede provocar náusea y vómitos, lo cual afecta indirectamente esta capacidad.

### Guía para la manipulación segura de agentes neoplásicos:

- 1 La solución de Carboplatino debe ser preparada únicamente por profesionales capacitados en el uso seguro de agentes quimioterapéuticos.
- 2 Esto debe realizarse en un área designada para tal fin.
- 3 Deben emplearse guantes protectores adecuados.
- 4 Deben tomarse precauciones para evitar que el fármaco entre en contacto con los ojos accidentalmente. En caso de que esto ocurra, lavarse los ojos con agua y/o solución salina.
- 5 La preparación citotóxica no debe ser manipulada por mujeres embarazadas.
- 6 Deben tomarse especiales cuidados y precauciones con los materiales de desecho (jeringas, agujas, etc.) que se usan para reconstituir medicamentos citotóxicos. Los materiales sobrantes y los desechos corporales pueden eliminarse colocándolos en bolsas de polietileno de doble cierre que se incineren a una temperatura de 1.000°C. Los desechos líquidos deberán eliminarse con grandes cantidades de agua.
- 7 La superficie de trabajo debe cubrirse con papel absorbente desechable con reverso plástico.
- 8 Emplear cierres *Luer Lock* en todas las jeringas y equipos. Se recomienda el uso de agujas de gran calibre para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Esto último también puede reducirse mediante el empleo de una **aguja de ventilación**.

### Eliminación:

Los sobrantes de Carboplatino, así como todos los materiales que se usaron para su dilución y administración, deben ser destruidos según los procedimientos estandarizados del hospital aplicables a los agentes citotóxicos según las normas locales de eliminación de residuos peligrosos.

### **PRECAUCIONES**

**General:** Las agujas y los sets de administración que contengan partes de Aluminio que puedan entrar en contacto con CARBOPLATINO no deben ser usados para preparación o administración de la droga. El Aluminio puede reaccionar con el Carboplatino y causar formación del precipitado y pérdida de la potencia.

**Interacciones:** Los efectos renales de compuestos nefrotóxicos pueden ser potenciados por el Carboplatino.

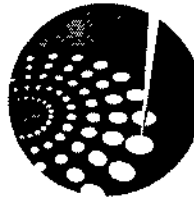
**Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño de la Fertilidad:** No ha sido estudiado el potencial carcinogénico del Carboplatino, pero compuestos con similar mecanismo de acción y perfil mutagénico han sido reportados por ser carcinogénicos. Se observó que el Carboplatino es mutagénico en ambos estudios, in vitro e in vivo. El Carboplatino también demostró ser embriotóxico y teratógeno en ratas que recibieron la droga durante la organogénesis.

**Embarazo:** No se ha establecido la seguridad del uso de Carboplatino durante el embarazo. Estudios



OMAR FLORES  
Apoderado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 16138



## PROYECTO DE PROSPECTO

Página 8 de 12

llevados a cabo en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Se demostró que el Carboplatino es embriotóxico y teratógeno en ratas, y mutagénico *in vivo* e *in vitro*. El Carboplatino no debe emplearse durante el embarazo a menos que se encuentre claramente indicado. Si se emplea Carboplatino durante el embarazo, la paciente debe ser debidamente informada del potencial riesgo que corre el feto.

**Fertilidad:** Las mujeres en período de fertilidad deben ser advertidas sobre la necesidad de evitar el embarazo con medidas contraceptivas efectivas al inicio y hasta 6 meses después del tratamiento. En el caso de mujeres embarazadas o que queden embarazadas durante el tratamiento, debe llevarse a cabo un examen genético.

El Carboplatino es genotóxico. Los varones que reciben Carboplatino no deben engendrar un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después de finalizado, y deben informarse sobre la posibilidad de almacenar esperma antes de iniciar el tratamiento por la posibilidad de que la terapia con Carboplatino provoque infertilidad irreversible.

**Lactancia:** Se desconoce si el Carboplatino es excretado en la leche materna. Debido a la toxicidad secundaria, del tratamiento con el Carboplatino, para el infante, se recomienda que la lactancia sea interrumpida si la paciente es tratada con esta droga.

Si usted está tomando algún medicamento, o esta embarazada o amamantando consulte a su médico antes de usar este medicamento.

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se recomienda la terapia concomitante con agentes nefrotóxicos u ototóxicos tales como aminoglucósidos, vancomicina, capreomicina o diuréticos, dado que puede ocasionar un aumento o exacerbación de la toxicidad debido a los cambios inducidos por el Carboplatino en el aclaramiento renal de estas sustancias.

Al combinar Carboplatino con otros compuestos mielosupresores, el efecto mielosupresor del Carboplatino y/o los otros compuestos puede verse incrementado. Los pacientes que reciben terapia concomitante con otros agentes nefrotóxicos son susceptibles de experimentar mielotoxicidad más grave y prolongada debido a la disminución del aclaramiento renal del Carboplatino.

El Carboplatino debe emplearse con precaución en concomitancia con la warfarina, dado que se observaron aumentos del INR en algunos casos.

Se ha observado una disminución en los niveles séricos de fenitoína en casos de administración concomitante de Carboplatino y fenitoína. Esto puede ocasionar la reaparición de convulsiones, con lo cual pueda requerirse un aumento de la dosis de fenitoína.

Debe evitarse la administración concomitante de Carboplatino y agentes quelantes, ya que terapéuticamente puede ocasionar una disminución del efecto antineoplásico del Carboplatino. Así y todo, dicho efecto no se vio influenciado por el uso de dietilditiocarbamato, tanto en experimentos con animales como en la experiencia clínica.

### REACCIONES ADVERSAS

La incidencia de los efectos adversos enumerados a continuación está basada en datos acumulativos obtenidos de un grupo grande de pacientes con múltiples características de pronóstico antes del tratamiento.

Se han empleado las siguientes frecuencias:

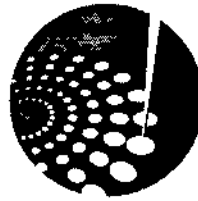
Muy frecuentes (>1/10)

Frecuentes (>1/100, <1/10)

Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)

  
OMAR FLORES  
Apoderado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 16138



## PROYECTO DE PROSPECTO

Página 9 de 12

Raras (>1/10.000 a <1/1.000)

Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

### Trastornos cardíacos

**Muy raros:** Se han reportado efectos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolia) y cerebrovasculares (apoplejía) en casos aislados (no se estableció la relación causal con el Carboplatino). Se han observado asimismo casos aislados de hipertensión.

### Trastornos de la sangre y el sistema linfático

**Muy frecuentes:** La mielosupresión constituye una toxicidad limitante para la dosis de Carboplatino. La mielosupresión puede ser más severa y prolongada en pacientes con insuficiencia renal, tratamiento previo extenso, mal estado general y más de 65 años de edad. La mielosupresión también puede empeorar por la terapia combinada de Carboplatino y otros componentes mielosupresores. La mielosupresión suele ser reversible y no acumulativa cuando el Carboplatino se emplea como agente único y a las dosis y frecuencias de administración recomendadas.

A las dosis máximas toleradas de Carboplatino administrado como agente único, se produce trombocitopenia con un nadir de recuento plaquetario menor a  $50 \times 10^9/l$  en alrededor de un tercio de los pacientes. Por lo general, el nadir se produce entre los días 14 y 21, y la recuperación dentro de los 35 días de iniciada la terapia.

También se observó leucopenia en aproximadamente un 20% de los pacientes, pero la recuperación a partir del nadir (día 14-28) puede ser más lenta y suele ocurrir dentro de los 42 días de iniciada la terapia. Alrededor de una quinta parte de los pacientes presenta neutropenia con un recuento de granulocitos por debajo de  $1 \times 10^9/l$ . Se han observado valores de hemoglobina inferiores a 9,5 mg/100 ml en un 48% de los pacientes que presentaban valores normales al inicio. Con frecuencia se observa anemia, que puede ser acumulativa.

**Frecuentes:** También se han reportado complicaciones hemorrágicas, por lo general leves.

**Poco frecuentes:** En ocasiones se han observado complicaciones infecciosas.

**Raros:** Se han observado casos de neutropenia febril. Se han presentado casos aislados de hemorragias e infecciones potencialmente mortales.

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

**Muy raros:** Fibrosis pulmonar manifestada por opresión torácica y disnea. Esto debe tenerse en cuenta si se excluye una condición de hipersensibilidad pulmonar.

### Trastornos del sistema nervioso

**Frecuentes:** La incidencia de neuropatías periféricas posteriores al tratamiento con Carboplatino es de un 6%. En la mayoría de los pacientes, la neurotoxicidad se limita a parestesia y disminución de los reflejos tendinosos profundos. La frecuencia e intensidad de estos efectos adversos aumenta en pacientes ancianos y en quienes recibieron un tratamiento previo con cisplatino. La parestesia que se presenta antes de comenzar la terapia con Carboplatino puede persistir o empeorar durante el tratamiento con Carboplatino, sobre todo está relacionada con un tratamiento previo con cisplatino.

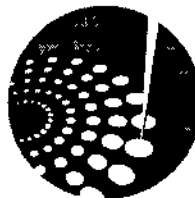
**Poco frecuentes:** Si bien se han informado síntomas en el sistema nervioso central, estos parecen estar asociados frecuentemente con la terapia concomitante con antieméticos.

### Trastornos oculares

**Raros:** Se han observado raramente alteraciones visuales transitorias, incluida la pérdida de visión transitoria, con la terapia con platino. Esto suele asociarse a tratamientos con altas dosis en pacientes con

OMAR FLORES  
Apoderado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



5 2 6 6  
Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



## PROYECTO DE PROSPECTO

Página 10 de 12

insuficiencia renal. Se han informado casos de neuritis óptica en estudios de post-comercialización.

### Trastornos del oído y del laberinto

**Muy frecuentes:** En un 15% de los pacientes tratados con Carboplatino, se ha observado una disminución subclínica de la agudeza auditiva, determinada por un audiograma, que consiste en una pérdida de audición de las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz).

**Frecuentes:** Ototoxicidad clínica. Sólo un 1% de los pacientes presentan síntomas clínicos, manifestados en la mayoría de los casos como acúfenos. En aquellos pacientes previamente tratados con cisplatino que han desarrollado pérdida auditiva relacionada con dicho tratamiento, la insuficiencia auditiva puede persistir o empeorar. Al administrar Carboplatino a pacientes pediátricos en dosis mayores que las recomendadas y en combinación con otros agentes ototóxicos, se observaron pérdidas auditivas clínicamente significativas.

### Trastornos gastrointestinales

**Muy frecuentes:** Se presentan náuseas sin vómitos en alrededor de un cuarto de los pacientes que reciben Carboplatino; se han observado vómitos en más de la mitad de los pacientes, mientras que un tercio sufre emesis severas. Por lo general, las náuseas y vómitos no aparecen hasta pasadas 6-12 horas de la administración de Carboplatino y suelen desaparecer dentro de las 24 horas de administrado el tratamiento; en general suelen responder a los agentes antieméticos y pueden llegar a prevenirse con dichos agentes. Un cuarto de los pacientes no experimentan náuseas ni vómitos. Se observaron vómitos que no pudieron ser controlados con medicación en sólo 1% de los pacientes. Al parecer, los vómitos ocurren con más frecuencia en pacientes ya tratados, especialmente en quienes fueron tratados previamente con cisplatino. Un 17% de los pacientes experimentó trastornos gastrointestinales dolorosos.

**Frecuentes:** Diarrea (6%), constipación (4%), mucositis.

**Raros:** Alteración del gusto. Se han observado casos de anorexia.

### Trastornos renales y urinarios

**Muy frecuentes:** La toxicidad renal no suele ser limitante de la dosis en pacientes que reciben Carboplatino; tampoco se requieren medidas preventivas, como administrar un gran volumen de líquidos de hidratación o hacer una diuresis forzada. Sin embargo, pueden ocurrir aumentos de la urea sanguínea y el nitrógeno ureico en sangre o de los niveles de creatinina sérica.

**Frecuentes:** También puede observarse insuficiencia renal, definida como una disminución en el aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min. La incidencia y severidad de la nefrotoxicidad puede verse incrementada en los pacientes que tengan insuficiencia renal anterior al tratamiento con Carboplatino.

Aunque no queda claro si resulta eficaz adoptar un programa de hidratación adecuado, es necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento ante una alteración moderada de la función renal (aclaramiento de creatinina 41-59 ml/min) o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 21-40 ml/min). El Carboplatino está contraindicado en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es igual o inferior a 20 ml/min.

### Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

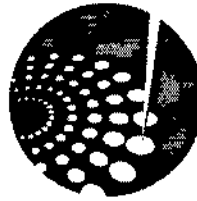
**Frecuentes:** Alopecia.

### Trastornos del metabolismo y la nutrición

**Muy frecuentes:** Se ha observado una disminución de los electrolitos séricos (sodio, magnesio, potasio y calcio) después del tratamiento con Carboplatino, pero no se ha determinado que fuera tan grave como

OMAR FLORES  
Apoderado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



5266

Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA



## PROYECTO DE PROSPECTO

Página 11 de 12

para causar la aparición de síntomas o signos clínicos.

*Raros:* Se han observado casos de hiponatremia.

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

*Poco frecuentes:* Se han observado enfermedades malignas secundarias (incluida leucemia promielocítica, que se presentó 6 años después de la monoterapia con Carboplatino y antes de la irradiación) tras la administración de Carboplatino como agente único o en terapia combinada (no se estableció la relación causal).

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

*Muy frecuentes:* Se observa hiperuricemia en alrededor de un cuarto de los pacientes. Los niveles séricos de ácido úrico pueden disminuirse con la administración de alopurinol. Astenia.

*Frecuentes:* Malestar, urticaria, síndrome seudogripal, erupción cutánea eritematosa, prurito.

*Poco frecuentes:* Fiebre y escalofríos sin evidencia de infección; reacciones en el sitio de la inyección tales como dolor, eritema, hinchazón, urticaria y necrosis.

*Raros:* Síndrome urémico hemolítico.

### Trastornos del sistema inmunológico

*Frecuentes:* Se informaron reacciones alérgicas al Carboplatino, tales como erupción cutánea, urticaria, erupción cutánea eritematosa, y fiebre sin causa aparente o prurito, en menos de un 2% de los pacientes. Estas reacciones son similares a las observadas tras la administración de otros compuestos que contienen platino y deben tratarse con una terapia de apoyo adecuada.

*Raros:* Se han observado casos de anafilaxis, shock anafiláctico, angioedema y reacciones anafilactoides, incluidos broncoespasmo, urticaria, edema y enrojecimiento facial, disnea, hipotensión, mareos, sibilancias y taquicardia.

### Trastornos hepatobiliares

*Muy frecuentes:* Se han informado anomalías en las pruebas de función hepática (en general leves a moderadas) con el uso de Carboplatino en alrededor de un tercio de los pacientes que inicialmente presentaban valores normales. El nivel de fosfatasa alcalina se ve incrementado con más frecuencia que la SGOT, la SGPT o la bilirrubina total. La mayor parte de estas anomalías vuelve espontáneamente a sus valores normales durante el tratamiento.

*Raros:* Se ha observado insuficiencia hepática severa (incluida necrosis hepática aguda) tras la administración de Carboplatino en dosis superiores a las recomendadas.

## SOBREDOSIS

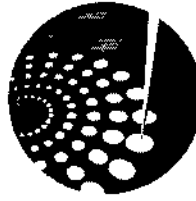
### Síntomas de sobredosificación

En estudios de Fase I, se administró Carboplatino por vía intravenosa en dosis de hasta 1.600 mg/m<sup>2</sup> por ciclo. Con esta dosis, se observaron efectos adversos hematológicos potencialmente mortales, con granulocitopenia, trombocitopenia y anemia. Los nadires de granulocitos, trombocitos y hemoglobina fueron observados entre los días 9 y 25 (mediana: días 12-17). Los granulocitos alcanzaron valores de >500/μl después de 8-14 días (mediana: 11), mientras que los trombocitos alcanzaron valores de >25.000/μl pasados 3-8 días (mediana: 7).

También se observaron los siguientes efectos adversos no hematológicos: trastornos en la función renal con una disminución de 50% en la velocidad de filtración glomerular, neuropatía, ototoxicidad, pérdida de visión, hiperbilirrubinemia, mucositis, diarrea, náusea y vómitos con cefalea, eritema e inyección severa. En la mayoría de los casos, los trastornos auditivos fueron transitorios y reversibles.

OMAR FLORES  
Apoderado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabua  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



526

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA****PROYECTO DE PROSPECTO**

Página 12 de 12

**Terapia para la sobredosificación**

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosificación con Carboplatino. Las complicaciones anticipadas de la sobredosificación están relacionadas con la mielosupresión, así como con la insuficiencia hepática y renal. Los trasplantes de médula ósea y las transfusiones (trombocitos, sangre) pueden ser medidas efectivas para tratar los efectos adversos hematológicos.

Ante la eventualidad de una sobredosis 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.

**CONSERVACION**

Conservar los envases cerrados a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.  
De uso inmediato una vez reconstituido.

**PRESENTACIONES:**

Fada Carboplatino Inyectable Liofilizado: En envases conteniendo 1, 3, 5, 10, 50 y 100 frasco ampolla siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.603

Elaborado en Nazarre 3446 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Laboratorio Internacional Argentino S.A.

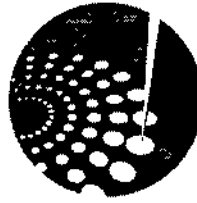
Director Técnico: Sebastian Leandro - Farmacéutico

Tabaré 1641/45 – C.A.B.A.

Fecha de última revisión:

**OMAR FLORES**  
Aprobado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15130



526



**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

Página 1 de 1

**PROYECTO DE RÓTULO**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FADA CARBOPLATINO  
CARBOPLATINO 50 MG  
INYECTABLE LIOFILIZADO**

**FORMULA:**

Cada frasco ampolla contiene:  
Carboplatino 50 mg. Excipientes: Manitol 50 mg.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.

**PRESENTACIONES:**

En envases de 1 frasco ampolla con polvo liofilizado(\*)

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

Lote Nº: .....  
Vencimiento:.....

**CONSERVACIÓN:**

Conservar los envases cerrados a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 40.603  
Director Técnico: Sebastian Leandro - farmacéutico

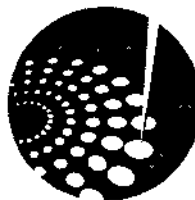
Elaborado en Nazarre 3446/54 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Tabaré 1641/45 – C.A.B.A.

(\*) El rótulo para las presentaciones por 3, 5, 10, 50, 100 frascos ampolla es similar, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo

OMAR FLORES  
Apoderado

Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138



5266

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

Página 1 de 1

**PROYECTO DE RÓTULO**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FADA CARBOPLATINO  
CARBOPLATINO 150 MG  
INYECTABLE LIOFILIZADO****FORMULA:**

Cada frasco ampolla contiene:  
Carboplatino 150 mg. Excipientes: Manitol 150 mg.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.**PRESENTACIONES:**

En envases de 1 frasco ampolla con polvo liofilizado(\*)

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

Lote N°: .....

Vencimiento:.....

**CONSERVACIÓN:**

Conservar los envases cerrados a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.603

Director Técnico: Sebastian Leandro - farmacéutico

Elaborado en Nazarre 3446/54 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

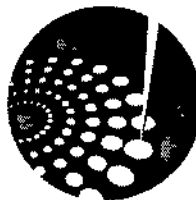
Laboratorio Internacional Argentino S.A.

Tabaré 1641/45 - C.A.B.A.

(\*) El rótulo para las presentaciones por 3, 5, 10, 50, 100 frascos ampolla es similar, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo

  
OMAR FLORES  
Apoderado  
Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138





526

**Laboratorio  
Internacional  
Argentino SA**

Página 1 de 1

---

**PROYECTO DE RÓTULO**

---

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FADA CARBOPLATINO  
CARBOPLATINO 450 MG  
INYECTABLE LIOFILIZADO****FORMULA:**

Cada frasco ampolla contiene:  
Carboplatino 450 mg. Excipientes: Manitol 450 mg.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Ver prospecto adjunto.**PRESENTACIONES:**

En envases de 1 frasco ampolla con polvo liofilizado(\*)

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

Lote N°: .....

Vencimiento:.....

**CONSERVACIÓN:**

Conservar los envases cerrados a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 40.603

Director Técnico: Sebastian Leandro - farmacéutico

Elaborado en Nazarre 3446/54 Ciudad Autónoma de Buenos Aires


Laboratorio Internacional Argentino S.A.

Tabaré 1641/45 - C.A.B.A.

(\*) El rótulo para las presentaciones por 3, 5, 10, 50, 100 frascos ampolla es similar, siendo los dos últimos de uso hospitalario exclusivo



OMAR FLORES  
Apoderado



Laboratorio Internacional Argentino S.A.  
Leandro Aldo Tagliabue  
Co-Director Técnico  
Farmacéutico M.N. 15138