



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-31816755-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-31816755-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CARBOPLATINO TUTEUR / CARBOPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION, CARBOPLATINO 50 mg – 150 mg – 450 mg; SOLUCION INYECTABLE, CARBOPLATINO 10 mg/ml; aprobado por Certificado N° 42.254.

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, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CARBOPLATINO TUTEUR / CARBOPLATINO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION, CARBOPLATINO 50 mg – 150 mg – 450 mg; SOLUCION INYECTABLE, CARBOPLATINO 10 mg/ml; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo secundario Polvo Liofilizado para inyección 50 mg: IF-2023-90072748-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario Polvo Liofilizado para inyección 150 mg: IF-2023-90072662-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario Polvo Liofilizado para inyección 450 mg: IF-2023-90072560-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario Solución inyectable: IF-2023-90072435-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-90072876-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-90072956-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.254, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-31816755-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv



CARBOPLATINO TUTEUR
CARBOPLATINO

Polvo Liofilizado para Inyección 50 mg, 150 mg y 450 mg.
Solución Inyectable 10 mg/ml.

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de *CARBOPLATINO TUTEUR* detenidamente antes de empezar a utilizar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. ¿Qué es *CARBOPLATINO TUTEUR* y para qué se utiliza?

CARBOPLATINO TUTEUR es un medicamento que se utiliza para:

- El tratamiento del Carcinoma de ovario avanzado de origen epitelial, como tratamiento inicial en combinación con otros antineoplásicos, y como tratamiento secundario luego de quimioterapia previa, incluyendo pacientes que han sido tratados con cisplatino.
- El tratamiento del Carcinoma pulmonar de células pequeñas en asociación con otros antineoplásicos.
- El tratamiento del Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado en régimen de poliquimioterapia.
- El tratamiento neoadyuvante del Carcinoma de vejiga invasivo (estadios B y C de Jewett) y de la enfermedad avanzada, formando parte de regímenes de poliquimioterapia.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *CARBOPLATINO TUTEUR*?

CARBOPLATINO TUTEUR está contraindicado:

- Si es alérgico a carboplatino o a alguno de los demás componentes de este medicamento o a medicamento similares que contienen platinos
- Si sufre mielosupresión grave
- Si sufre problemas renales graves
- Si tiene tumores sangrantes
- Si tiene menos células sanguíneas de las normales (su médico lo comprobará con un análisis sanguíneo)
- si va a recibir la vacuna contra la fiebre amarilla o la acaba de recibir. Consulte con su médico si aplica a usted cualquiera de lo arriba mencionado antes de usarlo



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de recibir la infusión de **CARBOPLATINO TUTEUR**.

- Si está embarazada o si existe la posibilidad de que esté embarazada
- Si está en periodo de lactancia
- Si tiene una enfermedad renal leve.
- Si tiene edad avanzada (mayor de 65 años)
- Si ha sido tratado con cisplatino o medicamentos similares oncológicos en el pasado, Carboplatino le podría causar anomalías en su sistema nervioso tales como hormigueo o problemas de oído y visión. Su médico le asesorará regularmente.
- Si tiene dolor de cabeza, alterada la función mental, convulsiones y visión anormal, desde visión borrosa a pérdida de visión.
- Si presenta cansancio extremo y dificultad para respirar, con disminución del número de glóbulos rojos (anemia hemolítica), solo o combinada con recuento bajo de plaquetas, hematomas anormales (trombocitopenia) y enfermedad renal, si orina poco o no orina (síndrome urémico hemolítico)
- Si tiene fiebre (temperatura superior o igual a 38 °C) o escalofríos, lo que podrían ser signos de infección. Usted puede estar en riesgo de contraer una infección de la sangre.

En algunos casos durante el tratamiento con Carboplatino se le administrarán medicamentos que ayudan a reducir una complicación potencialmente mortal, conocida como síndrome de lisis tumoral, causada por alteraciones químicas en la sangre debido a la descomposición de células cancerosas que mueren y liberan su contenido al torrente sanguíneo.

Otros medicamentos y Carboplatino

Deberá tener especial cuidado si está tomando/usando otros medicamentos que podrían interactuar con Carboplatino, por ejemplo:

- Medicamentos que podrían reducir el número de células en sangre, al mismo tiempo que Carboplatino, se podrán requerir cambios en la dosis y frecuencia del tratamiento con Carboplatino
- Algunos antibióticos llamados aminoglucósidos, vancomicina o capreomicina, si son utilizados al mismo tiempo que Carboplatino, podrá requerir cambios en la dosis y frecuencia del tratamiento con Carboplatino
- Algunos medicamentos (diuréticos), simultáneamente con Carboplatino, pueden incrementar el riesgo de problemas renales o de oído.
- Vacunas vivas o vivas-atenuadas (para la vacuna contra la fiebre amarilla)
- Anticoagulantes como por ejemplo warfarina, simultáneamente con Carboplatino, pueden requerir un aumento de la frecuencia de la monitorización de la coagulación de la sangre
- Fenitoína y fosfenitoína (usados para tratar varios tipos de enfermedades que producen convulsiones) simultáneamente con Carboplatino pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
- Otros medicamentos que disminuyan la actividad del sistema inmune (por ejemplo, la ciclosporina, tacrolimus o sirolimus)



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que tomar otros medicamentos, incluso adquiridos sin receta.

Uso de Carboplatino con alimentos y bebidas

No se conoce ninguna interacción entre Carboplatino y alcohol. No obstante, debe comentarlo con su médico, ya que con Carboplatino puede afectar a la capacidad del hígado para procesar el alcohol.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

Embarazo

Debido al posible riesgo de defectos de nacimiento, las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas antes y durante el tratamiento con carboplatino.

Lactancia

No se sabe si el carboplatino se excreta en la leche materna. Por lo tanto, durante el tratamiento con Carboplatino debe suspender la lactancia.

Fertilidad

Se advierte a los hombres tratados con carboplatino que eviten la concepción de un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento. Se debe solicitar asesoramiento sobre la conservación del esperma antes del tratamiento ya que el Carboplatino podría provocar infertilidad irreversible.

El tratamiento con Carboplatino puede temporal o permanentemente reducir la fertilidad en hombres y mujeres. Consulte a su médico si tiene alguna duda.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni use máquinas si experimenta cualquier efecto adverso que pueda disminuir su habilidad para ello, tales como náuseas, vómitos, empeoramiento de la vista, o cambios para la visión y el oído.

3. ¿Cómo tomar CARBOPLATINO TUTEUR?

Este medicamento se administrará mediante perfusión intravenosa con una duración de entre 15 y 60 minutos

Dosis

Su médico calculará la dosis correcta de Carboplatino para usted y la frecuencia en la que le será dada.

La dosis dependerá de su condición física, su peso y del estado de sus riñones.

Su médico le dirá el estado de los riñones mediante análisis de sangre y orina. Le realizarán análisis de sangre después de su dosis de Carboplatino. Usted también podrá requerir estudios complementarios para evaluar los daños a nervios periféricos y la función auditiva.

Existe la posibilidad de un intervalo aproximado de 4 semanas entre cada dosis de Carboplatino.

Si usa más Carboplatino del que debe

Este medicamento le será administrado bajo supervisión en un centro médico. Es poco probable que se le administre más de lo debido, no obstante, consulte con su médico si tiene alguna duda.

Si interrumpe el tratamiento con Carboplatino

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos este puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si presenta cualquiera de lo siguiente, consulte a su médico inmediatamente:

- Hematomas inusuales, sangrado o signos de infección tales como dolor de garganta y fiebre
- Reacciones alérgicas graves (anafilaxia/ reacciones anafilácticas) usted puede experimentar una erupción repentina con picazón (urticaria), hinchazón de las manos, pies, tobillos, cara, labios o garganta (que puede causar dificultad para tragar o respirar) y desmayo.
- Calambres musculares, debilidad muscular, confusión, alteraciones o pérdida de visión, latidos cardíacos irregulares, insuficiencia renal o resultados anormales en los análisis de sangre (síntomas del síndrome de lisis tumoral que pueden ser causados por la rápida descomposición de las células tumorales)

Estos son efectos adversos graves. Podrían necesitar una atención médica urgente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Alteraciones en los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (mielosupresión)
- Cansancio, dificultad para respirar y palidez causados por anemia (condición en la cual disminuye el número de glóbulos rojos)
- Aumento del nivel de urea en sangre
- Niveles alterados de enzimas hepáticas
- Náuseas y vómitos
- Dolor de estómago y calambres
- Disminución de los niveles de sodio, potasio, calcio y magnesio en sangre
- Disminución de la función renal

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Diarrea o estreñimiento
- Erupción y/o picazón en la piel
- Zumbidos en los oídos o cambios en la audición
- Caída del cabello
- Síntomas gripales
- Signos de infección como fiebre y dolor de garganta
- Síntomas de reacciones alérgicas graves que incluyen sibilancias u opresión en el pecho repentina, hinchazón de los párpados, cara o labios, enrojecimiento facial, hipotensión, latidos cardíacos rápidos, urticaria, falta de aire, mareos y shock anafiláctico.
- Hormigueo y/o entumecimiento en las manos, pies, brazos o piernas

CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

- Sensación de ardor o pinchazos
- Disminución de reflejos del tendón
- Alteración o pérdida del sentido del gusto
- Trastornos visuales temporales o cambios en la visión
- Trastornos del corazón
- Presión en el pecho o sibilancias
- Enfermedad pulmonar intersticial (grupo de trastornos pulmonares en los que el tejido pulmonar profundo se inflama)
- Dolor en los labios o úlceras bucales (trastornos de la membrana mucosa)
- Dolor o malestar en los huesos, articulaciones, músculos o estructuras adyacentes (trastornos musculoesqueléticos)
- Problemas en los riñones u en la orina
- Cansancio/ debilidad extrema (astenia)
- Aumento de nivel de bilirrubina y creatinina en sangre
- Aumento del nivel ácido úrico en sangre, puede provocar gota

Raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 1000 pacientes)

- Pérdida de visión
- Sensación de malestar con fiebre debida a bajos niveles de glóbulos blancos en sangre (neutropenia febril)

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de 10000 pacientes)

- Cicatrices pulmonares que causan dificultades respiratorias y/o tos (fibrosis pulmonar)

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Cáncer causado por el tratamiento con Carboplatino (neoplasias secundarias)
- Síndrome urémico-hemolítico (enfermedad caracterizada por un fallo renal grave)
- Boca seca, cansancio y dolor de cabeza debido a la excesiva pérdida de agua corporal (deshidratación)
- Pérdida de apetito, anorexia
- Accidente cerebrovascular
- Alteración grave de la función hepática, daño o muerte de las células hepáticas.
- Insuficiencia cardíaca
- Obstrucción de los vasos sanguíneos (embolia)
- Cambios en la presión sanguínea (hipertensión o hipotensión)
- Trastornos de la piel como urticaria, enrojecimiento de la piel (eritema) y picor
- Hinchazón o dolor en el lugar de la inyección
- Un conjunto de síntomas, como dolor de cabeza, alteración de la función mental, convulsiones y visión anormal, desde visión borrosa a pérdida de visión (síntomas del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, un trastorno neurológico raro)
- Pancreatitis
- Dolor o inflamación dentro de la boca (estomatitis)
- Infección pulmonar

Carboplatino puede conlleva problemas de sangre, hígado y riñones. Su médico hará análisis de sangre para detectar estos problemas.



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

5. Sobredosificación con CARBOPLATINO TUTEUR

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
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de CARBOPLATINO TUTEUR

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los frascos cerrados deben conservarse a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C, al resguardo de la luz.

Las soluciones acuosas de Carboplatino son estables durante 8 horas a temperatura ambiente (25°C). Se recomienda que las soluciones de Carboplatino que no hayan sido utilizadas se descarten transcurridas las 8 horas de su preparación. Se recomienda proteger las soluciones de la luz y conservar a temperatura ambiente.

7. Presentación de CARBOPLATINO TUTEUR

Cada frasco ampolla de **CARBOPLATINO TUTEUR/CARBOPLATINO Polvo Liofilizado para Inyección 50 mg** contiene: Carboplatino 50 mg. Excipientes: manitol.

Cada frasco ampolla de **CARBOPLATINO TUTEUR/CARBOPLATINO Polvo Liofilizado para Inyección 150 mg** contiene: Carboplatino 150 mg. Excipientes: manitol.

Cada frasco ampolla de **CARBOPLATINO TUTEUR/CARBOPLATINO Polvo Liofilizado para Inyección 450 mg** contiene: Carboplatino 450 mg. Excipientes: manitol.

Cada frasco ampolla de **CARBOPLATINO TUTEUR/CARBOPLATINO Solución Inyectable 10 mg/ml**, contiene: Carboplatino 10mg. Excipientes: manitol y agua para Inyección c.s.p.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: fv.g.argentina@tuteurgroup.com o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gob.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551

www.tuteurpuentes.com.ar

ESPECIALIDAD MEDICINAL APROBADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 42.254

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: LABORATORIOS IMA SAIC, Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-31816755- TUTEUR - inf paciente - Certificado N42.254

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.03 17:28:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.03 17:28:57 -03:00



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

CARBOPLATINO TUTEUR CARBOPLATINO

*Polvo Liofilizado para Inyección
Solución Inyectable*

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de **CARBOPLATINO TUTEUR/CARBOPLATINO Polvo Liofilizado para Inyección 50 mg** contiene: Carboplatino 50 mg. Excipientes: manitol.

Cada frasco ampolla de **CARBOPLATINO TUTEUR/CARBOPLATINO Polvo Liofilizado para Inyección 150 mg** contiene: Carboplatino 150 mg. Excipientes: manitol.

Cada frasco ampolla de **CARBOPLATINO TUTEUR/CARBOPLATINO Polvo Liofilizado para Inyección 450 mg** contiene: Carboplatino 450 mg. Excipientes: manitol.

Cada frasco ampolla de **CARBOPLATINO TUTEUR/CARBOPLATINO Solución Inyectable 10 mg/ml**, contiene: Carboplatino 10mg. Excipientes: manitol y agua para Inyección c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico derivado de platino.

Clasificación ATC: L01XA02

INDICACIONES

CARBOPLATINO TUTEUR está indicado para:

- El tratamiento de Carcinoma de ovario avanzado de origen epitelial, como tratamiento inicial en combinación con otros antineoplásicos, y como tratamiento secundario luego de quimioterapia previa, incluyendo pacientes que han sido tratados con cisplatino.
- El tratamiento de Carcinoma pulmonar de células pequeñas en asociación con otros antineoplásicos.
- El tratamiento de Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado en régimen de poliquimioterapia.
- El tratamiento neoadyuvante del Carcinoma de vejiga invasivo (estadios B y C de Jewett) y de la enfermedad avanzada, formando parte de regímenes de poliquimioterapia.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Carboplatino es un análogo sintético del cisplatino. Como el cisplatino, el Carboplatino interfiere con el ADN formando entrecruzamientos intra e intercatenarios en células expuestas al fármaco. La reactividad sobre el ADN ha sido correlacionada con citotoxicidad.

FARMACOCINÉTICA

En pacientes con *clearance* de creatinina de alrededor de 60 ml/min o mayor, los niveles plasmáticos de Carboplatino intacto decaen en forma bifásica después de 30 minutos de la infusión intravenosa

CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

de 300 a 500 mg/m² de Carboplatino. Las concentraciones plasmáticas de Carboplatino disminuyen siguiendo una curva bifásica con una media de t 1/2 alfa y beta de 1,6 h y 3,0 h, respectivamente. El *clearance* corporal total, el volumen aparente de distribución y el tiempo de residencia media de Carboplatino fueron de 4,4 l/h, 16 l/h y 3,5 l/h respectivamente. Los valores de C_{máx} y área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC) aumentan linealmente con la dosis, aunque el aumento resultó levemente mayor al proporcional a la dosis. Por lo tanto, Carboplatino muestra una farmacocinética lineal, en los rangos de dosis estudiados (300 a 500 mg/m²).

Carboplatino no se encuentra unido a proteínas plasmáticas. No se encontraron en el plasma cantidades significativas de especies de platino ultrafiltrables, libres de proteína, distintas a Carboplatino. Sin embargo, el platino proveniente del Carboplatino se une irreversiblemente a las proteínas plasmáticas y se elimina lentamente con una vida media mínima de 5 días.

La vía principal de eliminación de Carboplatino es la excreción renal. Los pacientes con *clearance* de creatinina ≥60 ml/min excretan el 70 % de la dosis en la orina dentro de las 12 a 16 horas de ser administrado. Todo el platino presente en orina de 24 horas se encuentra como Carboplatino. Solamente de 3 a 5% del platino administrado se excreta en orina luego de entre 24 y 96 horas.

En los pacientes con *clearance* de creatinina <60 ml/min, tanto el *clearance* renal como el *clearance* corporal total de Carboplatino disminuyen con la disminución del *clearance* de creatinina. Por lo tanto, las dosis de Carboplatino deben reducirse en pacientes con *clearance* de creatinina <60 ml/min. No se dispone de datos suficientes para determinar si existe excreción biliar o intestinal.

POSOLOGÍA-DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Carboplatino debe administrarse únicamente por vía intravenosa.

La dosis recomendada de Carboplatino en pacientes adultos no tratados previamente y con función renal normal es de 400 mg/m², por perfusión intravenosa de corta duración (15 a 60 minutos). Esta terapia no debe reiniciarse hasta pasadas cuatro semanas del primer ciclo terapéutico, y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥2 000 células/mm³ y el de plaquetas ≥100 000 células/mm³.

Durante los primeros ciclos de tratamiento con Carboplatino, se recomienda determinar el nadir hematológico mediante recuentos sanguíneos semanales para ajustar la dosis de los ciclos posteriores.

No se deben utilizar para la preparación o administración IV del fármaco agujas o materiales que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con Carboplatino. El aluminio reacciona con Carboplatino formando un precipitado, y provocando una pérdida de la potencia.

Ajuste de la dosis

Se recomienda una reducción del 20 al 25 % de la dosis en pacientes con factores de riesgo, tales como tratamientos mielosupresores previos y mal estado general (ECOG-Zubrod 2-4 o Karnofsky menor a 80).

Para los pacientes mayores de 65 años puede ser necesario ajustar la dosis, inicialmente o con posterioridad, según su estado físico.

Insuficiencia renal

Los pacientes con *clearance* de creatinina menor a 60 ml/min presentan un mayor riesgo de mielosupresión grave. La frecuencia de leucopenia, neutropenia y trombocitopenia graves se mantuvo alrededor del 25 % cuando se ajustó la dosis según las siguientes recomendaciones:

Carboplatino 250 mg/m² I.V. el día 1, en pacientes con *clearance* de creatinina basal de 41 a 59 ml/min.

Carboplatino 200 mg/m² I.V. el día 1, en pacientes con *clearance* de creatinina basal de 16 a 40 ml/min.

CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

No existen datos sobre el uso de Carboplatino en pacientes con *clearance* de creatinina menor a 15 ml/min que permitan recomendar una pauta de dosificación.

Todas las pautas de dosificación antes mencionadas se aplican al primer ciclo de tratamiento. Los ciclos posteriores deben ajustarse según la tolerancia del paciente y el nivel apropiado de mielosupresión.

Terapia en combinación

La utilización óptima de Carboplatino en combinación con otros agentes mielosupresores requiere ajustes de dosis según el esquema y la pauta de tratamiento adoptados.

Pacientes pediátricos

No se dispone de suficiente información para recomendar una posología en la población pediátrica.

Fórmulas para la determinación de la dosificación

Otro método para determinar la dosis inicial de Carboplatino es la utilización de fórmulas matemáticas basadas en el estado previo de la función renal del paciente, o bien en la función renal y el nadir plaquetario deseado. Estas fórmulas, comparadas con el cálculo empírico de la dosis basado en la superficie corporal, permiten el ajuste debido a la variación de la función renal del paciente antes de recibir el tratamiento, lo que de otra forma podría resultar tanto en una dosificación subterapéutica (en pacientes con función renal superior a la esperada) o sobredosificación (en pacientes con insuficiencia renal).

La fórmula propuesta por Calvert calcula la dosificación basándose en la tasa de filtración glomerular del paciente (TFG en ml/min) y el área bajo la curva de concentración frente a tiempo de Carboplatino (AUC en mg/ml·min): DOSIS (mg) = [AUC (mg/ml x min)] x (TFG ml/min + 25)

Nota: con la fórmula de Calvert, la dosis total de Carboplatino se calcula en mg, no en mg/m².

Tabla 1: Determinación de dosis según fórmula de Calvert

AUC*	Esquema de quimioterapia	Estatus del paciente
5 – 7 mg/ml·min	Carboplatino como agente único	Sin tratamiento previo
4 – 6 mg/ml·min	Carboplatino como agente único	Con tratamiento previo
4 – 6 mg/ml·min	Carboplatino como agente único	Sin tratamiento previo

La fórmula de Egorin es una aproximación para pacientes pretratados intensivamente** que reciben Carboplatino como agente único, cuando se desea alcanzar un determinado nadir de plaquetas.

$$Dosis (mg / m^2) = 0,091 \times \left(\frac{Clearance\ de\ creatinina\ en\ ml / min}{Superficie\ corporal\ en\ m^2} \right) \times \left(\frac{Re\ cuenta\ plaquetario\ pretratamiento - Nadir\ plaquetario\ deseado}{Re\ cuenta\ plaquetario\ pretratamiento} \times 100 - 17 \right) + 86$$

** Entre los pacientes que se pueden considerar intensivamente pretratados, se encuentran, entre otros, los que han recibido cualquiera de las siguientes terapias: mitomicina-C; una nitrosourea; quimioterapia de combinación con doxorubicina, ciclofosfamida y cisplatino; quimioterapia con 5 o más agentes diferentes; o radioterapia $\geq 4\ 500$ rads en una zona única de 20 x 20 cm o en más de un campo de tratamiento.

Preparación de la solución para infusión

Debe inspeccionarse visualmente la presencia de materia particulada o coloración previamente a la administración de todo producto parenteral, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Carboplatino Polvo Liofilizado y Carboplatino Solución Inyectable, no contienen ningún conservador antimicrobiano; por lo tanto, deben administrarse como dosis única.



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

Las soluciones acuosas de Carboplatino son estables durante 8 horas a temperatura ambiente (25 °C). Se recomienda que las soluciones de Carboplatino que no hayan sido utilizadas se descarten transcurridas las 8 horas de su preparación. Se recomienda proteger las soluciones de la luz y conservar a temperatura ambiente.

Reconstitución de Carboplatino Polvo Liofilizado para Inyección

Carboplatino Polvo Liofilizado debe reconstituirse inmediatamente antes utilizar con agua para inyección, Dextrosa Inyectable 5 %, o Cloruro de Sodio Inyectable 0,9 %. La solución debe tener una concentración de 10 mg/ml, para lo cual se recomienda la utilización de 5 ml de diluyente para el frasco ampolla de 50 mg de carboplatino, 15 ml de diluyente para el frasco ampolla de 150 mg y 45 ml de diluyente para el frasco ampolla de 450 mg de carboplatino. Esta solución puede diluirse posteriormente, de ser necesario, con agua para inyección, Dextrosa Inyectable 5 % o Cloruro de Sodio Inyectable 0,9 % hasta concentraciones tan bajas como 0,5 mg/ml.

Dilución de Carboplatino Inyectable

Carboplatino Inyectable es una solución 10 mg/ml. Puede administrarse tal cual, o bien diluirse a la potencia requerida con agua para inyección, Dextrosa Inyectable 5 % o Cloruro de Sodio Inyectable 0,9 % hasta concentraciones tan bajas como 0,5 mg/ml.

Nota: No deben usarse componentes de aluminio durante la preparación o la administración de las soluciones de Carboplatino dado que pueden interactuar formando un precipitado negro.

CONTRAINDICACIONES

Carboplatino está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Pacientes con mielosupresión grave
- Pacientes con insuficiencia renal grave preexistente (*clearance* de creatinina <30 ml/min), a menos que el médico determine que los beneficios del tratamiento superen los riesgos.
- Pacientes con tumores sangrantes
- Uso concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla
- Pacientes con antecedentes de reacción alérgica severa a otros compuestos que contienen platino.

ADVERTENCIAS

Carboplatino debe ser administrado sólo bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de cáncer.

Mielosupresión

La mielosupresión resultante del tratamiento con Carboplatino está estrechamente relacionada con el aclaramiento renal del medicamento. Por tanto, en pacientes con función renal anormal o que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos nefrotóxicos, la mielosupresión, especialmente trombocitopenia, puede ser más intensa y prolongada.

Es probable que la aparición, la gravedad y la prolongación de la toxicidad sean mayores en los pacientes que han recibido tratamiento previo extenso con el medicamento para la enfermedad o con cisplatino, tienen un estado funcional deficiente y edad avanzada. Los parámetros de la función renal deberán ser evaluados antes, durante y después del tratamiento con Carboplatino. La dosis inicial de Carboplatino, en estos grupos de pacientes, se deberá reducir adecuadamente y los efectos monitorizados cuidadosamente mediante recuentos sanguíneos frecuentes entre ciclos. Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los de la quimioterapia concomitante.

CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

Los recuentos de sangre periférica (incluyendo plaquetas, glóbulos blancos y hemoglobina) se deben seguir durante y después del tratamiento. El tratamiento combinado con otros fármacos mielosupresores puede requerir la modificación de la dosis/programación para minimizar los efectos. En general, los ciclos de Carboplatino no deben repetirse con más frecuencia que cada 4 semanas para asegurar que el nadir en los recuentos sanguíneos haya ocurrido y que haya habido una recuperación a un nivel satisfactorio.

Los pacientes con una mielosupresión severa y persistente tienen un mayor riesgo de complicaciones infecciosas incluyendo desenlaces fatales. Si ocurre cualquiera de estos acontecimientos, Carboplatino será interrumpido y se deberá considerar una modificación o suspensión de la dosis.

Reacciones alérgicas

Al igual que con otros medicamentos derivados del platino, pueden ocurrir reacciones alérgicas, que aparecen con más frecuencia durante la administración y que requieren la suspensión de la infusión. En estos casos, se deberá observar cuidadosamente a los pacientes y se deberá iniciar también tratamiento sintomático apropiado (incluyendo antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides).

Se han comunicado reacciones cruzadas, a veces fatales, con todos los derivados del platino.

El tapón del vial contiene un derivado de goma seco y natural (un derivado del látex), que podría ocasionar reacciones alérgicas.

Toxicidad renal

En pacientes con insuficiencia renal, el efecto de Carboplatino en el sistema hematopoyético es más pronunciado y de acción más prolongada que en pacientes con función renal normal. En este grupo de riesgo, el tratamiento con Carboplatino debe llevarse a cabo con especial precaución.

Síndrome hemolítico-urémico (SHU)

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) es un efecto adverso potencialmente mortal. Carboplatino se debe suspender ante los primeros síntomas de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible al discontinuar el tratamiento y puede ser necesaria la diálisis.

Se ha notificado anemia hemolítica con la presencia de anticuerpos serológicos inducidos por medicamentos en pacientes tratados con Carboplatino. Este acontecimiento puede ser mortal.

Se ha notificado leucemia promielocítica aguda y síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mieloide aguda (LMA) años después del tratamiento con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.

Enfermedad hepática venooclusiva

Se han notificado casos de enfermedad hepática venooclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de los cuales fueron fatales. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de función hepática anormal o hipertensión portal, que no resulten obviamente de metástasis hepáticas.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En la experiencia poscomercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tras la administración de Carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, como aquellos con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a agentes citotóxicos, deben ser monitorizados de cerca y se debe tomar las precauciones adecuadas.

Toxicidad hematológica

La supresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) es dosis dependiente y es también la toxicidad limitante de la dosis. Los recuentos sanguíneos (incluyendo plaquetas, glóbulos blancos totales, neutrófilos y hemoglobina) deben ser frecuentemente monitoreados durante el tratamiento con Carboplatino y cuando sea apropiado, hasta que se alcance la

CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

recuperación. En general, los ciclos de Carboplatino no deben repetirse hasta que se hayan recuperado el nivel de leucocitos, neutrófilos y plaquetas.

Dado que la anemia es acumulativa, pueden necesitarse transfusiones durante el tratamiento con Carboplatino, particularmente en pacientes que reciban una terapia prolongada.

La gravedad de la mielosupresión se incrementa en los pacientes que previamente han recibido tratamiento (en especial con cisplatino) y/o con función renal alterada. En estos pacientes debe reducirse la dosis inicial de Carboplatino y deberá monitorearse cuidadosamente la toxicidad mediante recuentos hematológicos periódicos entre los ciclos. El uso de Carboplatino en combinación con otros agentes mielosupresores debe ser planteado con precaución en relación con la dosificación y tiempo de tratamiento, con el fin de minimizar los efectos aditivos.

Toxicidad neurológica

A pesar de que la neurotoxicidad periférica generalmente es poco frecuente, esta puede aumentar en pacientes mayores a 65 años y/o en pacientes previamente tratados con cisplatino. Se observó que la neurotoxicidad previa inducida por cisplatino no empeoró en el 70% de los pacientes que recibieron Carboplatino como tratamiento secundario.

En raras ocasiones se han observado alteraciones visuales después de la administración de Carboplatino en dosis superiores a las recomendadas. Cuando se interrumpe la terapia con estas dosis elevadas, la visión parece recuperarse totalmente o en gran medida en pocas semanas.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) en pacientes que recibieron carboplatino en quimioterapia combinada. El SLPR es una condición neurológica rara, reversible (después de interrumpir el tratamiento) y de rápida evolución, que puede incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas (ver sección 4.8). El diagnóstico de SLPR se basa en la confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente RMI (Imagen por Resonancia Magnética).

Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones alérgicas a Carboplatino, así como con otros derivados del platino. Estas reacciones pueden presentarse dentro de minutos luego de la administración y deben ser manejadas con una terapia de apoyo apropiada. Para el alivio de los síntomas se han empleado epinefrina, corticoesteroides y antihistamínicos. Existe un riesgo aumentado de reacciones alérgicas, incluyendo reacciones del tipo anafiláctico, en pacientes previamente expuestos a terapias con platino.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que evolucionaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede causar un infarto de miocardio).

Otras Advertencias

Si bien Carboplatino tiene un potencial nefrotóxico limitado, el tratamiento concomitante con aminoglucósidos ha producido episodios de incremento de toxicidad renal y/o auditiva, y se recomienda precaución cuando se administren ambas drogas a un paciente. Se han informado pérdidas significativas de audición en pacientes pediátricos cuando se administró Carboplatino en dosis superiores a las recomendadas y en combinación con otros agentes ototóxicos.

Dosis elevadas de Carboplatino (más de 4 veces la dosis recomendada como agente único) han producido alteraciones graves de las funciones hepática y renal.

Carboplatino puede inducir emesis, que puede ser más severa en pacientes que recibieron previamente terapia emetogénica. La incidencia y la intensidad de la emesis han sido reducidas utilizando premedicación con antieméticos. Aunque no existen datos concluyentes de eficacia, alargando la duración de administración intravenosa única a 24 horas o dividiendo la dosis total en 5 dosis diarias consecutivas, ha resultado en reducción de la emesis.

PRECAUCIONES

Los recuentos sanguíneos y la función renal deben ser monitoreados atentamente. Los recuentos sanguíneos deben llevarse a cabo previamente al comienzo de la terapia con Carboplatino y semanalmente para confirmar el nadir hematológico y para los ajustes subsecuentes de las dosis. Una mayor reducción en las plaquetas se observa en los pacientes que hayan recibido una quimioterapia mielosupresora extensa respecto a los pacientes que no hayan sido tratados. Se debe posponer la terapia con Carboplatino cuando el recuento de glóbulos blancos sea menor a 2000 cel/mm³ o de plaquetas menor a 50 000 cel/mm³ hasta que la recuperación de la médula sea evidente, generalmente dentro de las 5 a 6 semanas.

Generalmente la toxicidad renal no es limitante de la dosis. No es necesaria una hidratación previa ni postratamiento. Sin embargo, aproximadamente un cuarto de los pacientes muestra una disminución del *clearance* de creatinina por debajo de 60 ml/min. y, menos frecuentemente, pueden observarse aumentos en la creatinina sérica y del nitrógeno ureico sanguíneo en pacientes que previamente hayan experimentado nefrotoxicidad como resultado de la terapia con Cisplatino.

INTERACCIONES CON OTRAS DROGAS*Carboplatino- Fármacos Mielosupresores*

El uso concurrente de Carboplatino con otras terapias mielosupresoras pueden necesitar ajustes en la dosis o frecuencia de administración de Carboplatino con el fin de minimizar los efectos mielosupresores aditivos.

Carboplatino - Cisplatino

En pacientes previamente tratados con Cisplatino, el uso de Carboplatino puede empeorar la neurotoxicidad u ototoxicidad preexistente inducida por Cisplatino.

Carboplatino - Drogas Nefrotóxicas

Carboplatino tiene un potencial nefrotóxico limitado, pero la terapia concomitante con compuestos nefrotóxicos puede incrementar o exacerbar la toxicidad debido a cambios inducidos por Carboplatino en el *clearance* renal.

Carboplatino – Vacunas (Virus Inactivos)

Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con Carboplatino, la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna puede estar disminuida. El intervalo entre la discontinuación de la medicación que provoca la inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y tipo de medicación inmunosupresora utilizada, la enfermedad subyacente y otros factores; los estimados varían de 3 meses a 1 año.

Carboplatino – Vacunas (Virus Activos)

Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia con Carboplatino, el uso simultáneo con una vacuna de virus activos puede potenciar la multiplicación del virus de la vacuna y/o disminuir la respuesta de los anticuerpos del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes debe emprenderse solamente con extrema cautela después de una revisión cuidadosa de la condición hematológica del paciente y solamente con el conocimiento y consentimiento del médico que atiende la terapia con Carboplatino. El intervalo entre la discontinuación de la medicación que provoca la inmunosupresión y la recuperación de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende de la intensidad y tipo de medicación inmunosupresora utilizada, la enfermedad subyacente y otros factores; los estimados varían de 3 meses a 1 año.

Los pacientes con leucemia en remisión no deben recibir vacunas de virus activos hasta por lo menos 3 meses después de la última quimioterapia. Además, la inmunización con la vacuna de polio oral

debe posponerse en personas con un contacto cercano al paciente, especialmente los miembros de la familia.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El potencial carcinogénico de Carboplatino no ha sido estudiado, pero compuestos con mecanismos de acción y de perfiles de mutagenicidad similares han demostrado ser carcinógenos. Carboplatino ha demostrado ser mutagénico tanto *in vitro* como *in vivo*. También resultó embriotóxico y teratogénico en ratas que recibieron el fármaco durante la organogénesis.

En pacientes que reciben una terapia antineoplásica, puede ocurrir supresión gonadal, provocando amenorrea o azoospermia, especialmente con agentes alquilantes. En general, estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia, y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de disfunción de la función testicular u ovárica se complica por lo común del uso de combinaciones de varios antineoplásicos, que hacen difícil asegurar los efectos de los agentes individualmente.

Embarazo

Carboplatino puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carboplatino ha resultado embriotóxico y teratogénico en ratas. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si esta droga se utiliza durante embarazo, o si la paciente se embaraza mientras recibe esta droga, deberá estar advertida del peligro potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas para evitar el embarazo.

Uso en lactancia

Se desconoce si Carboplatino se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de toxicidad en los lactantes, se recomienda discontinuar la lactancia si la madre está bajo tratamiento con Carboplatino.

Uso en adultos mayores

En estudios realizados empleando una terapia de combinación con Carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes mayores de 65 años tratados con Carboplatino presentaron mayor probabilidad de desarrollar trombocitopenia severa que los pacientes jóvenes. En estudios con tratamiento único de Carboplatino en diferentes tipos de tumor, la incidencia de efectos adversos fue similar entre pacientes jóvenes y ancianos; sin embargo, no puede excluirse la mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos. Debido a que la función renal en los ancianos a menudo está disminuida, deberá tenerse en cuenta en el momento de determinar la dosis adecuada para el paciente, y deberán monitorearse los recuentos sanguíneos cuando se encuentren en tratamiento con Carboplatino.

Uso en pediatría

La seguridad y eficacia de Carboplatino en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con *clearance* de creatinina menor a 60 ml/min presentan un mayor riesgo de mielosupresión grave. Deberá ajustarse la dosis inicial de tratamiento en estos pacientes y las dosis subsiguientes deben ajustarse de acuerdo con la tolerancia, según el grado de supresión de la médula ósea.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas citadas a continuación procede de una base de datos de estudios clínicos en pacientes que recibieron Carboplatino como agente único y de la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas se enumeran en la **Tabla 2** según la siguiente frecuencia: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (\geq 1/100 a <1/10); poco frecuentes (\geq 1/1000 a \leq 1/100); raras (\geq 1/10 000 a \leq 1/1 000); muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 2: Reacciones adversas según clasificación por grupos y sistemas

Clasificación por grupos y sistemas	Frecuencia	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	No conocida	Tumor maligno secundario relacionado con el tratamiento
Infecciones	Frecuentes	Infecciones*
	No conocida	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Frecuentes	Hemorragia*
	No conocida	Insuficiencia de médula ósea, síndrome hemolítico-urémico
	Raras	Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Deshidratación, anorexia, síndrome de lisis tumoral
	Raras	Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica, parestesia, disminución de los reflejos osteotendinosos, trastorno sensitivo, disgeusia
	No conocida	Accidente cerebrovascular*, Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)#
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastorno visual, (incluyendo casos raros de pérdida de visión)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Ototoxicidad
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Trastorno cardiovascular*
	No conocida	Insuficiencia cardíaca*
Trastornos vasculares	No conocida	Embolismo*, hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, trastorno de la membrana mucosa
	No conocida	Estomatitis, pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, trastornos de la piel
	No conocida	Urticaria, <i>rash</i> , eritema, prurito

CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Trastornos musculoesqueléticos
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastorno urogenital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
	No conocida	Necrosis, reacción, extravasación y eritema en el lugar de administración, malestar general
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aclaramiento renal de creatinina disminuido, aumento de urea en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, pruebas de función hepática anormal, disminución de sodio en sangre, disminución de potasio en sangre, disminución de calcio en sangre, disminución de magnesio en sangre.
	Frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico en sangre

* Fatal en <1%, acontecimientos cardiovasculares fatales en <1% incluida insuficiencia cardíaca, embolismo y accidente cerebrovascular combinado.

Trastornos cardíacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares aislados (insuficiencia cardíaca, embolia) así como casos aislados de accidentes cerebrovasculares.

Frecuencia desconocida: **Síndrome de Kounis**

Trastornos Hematológicos

Frecuentes:

La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis de Carboplatino:

- Trombocitopenia: en pacientes con valores basales normales, ocurre trombocitopenia con un recuento de plaquetas <50 000/mm³, ocurre en el 25 % de los pacientes.
- Neutropenia, con recuentos de granulocitos <1 000/mm³, ocurrió en el 18 % de los pacientes.
- Leucopenia, con recuento de leucocitos <2 000/mm³, ocurrió en el 14 % de los pacientes.

El nadir se alcanza generalmente el día 21 en los pacientes que reciben monoterapia, y el día 15 en pacientes en tratamiento con poliquimioterapia. Hacia el día 28, el 90 % de los pacientes recuperaron valores de plaquetas >100 000/mm³; el 74 %, valores de neutrófilos >2 000/mm³; y el 67 %, valores de leucocitos >4 000/mm³.

- Anemia: Se observó anemia, con hemoglobina menor a 11 g/dl, en el 71 % de los pacientes con valores basales normales al inicio de la terapia. La incidencia de anemia aumenta con la exposición reiterada a Carboplatino. El 26 % de los pacientes debió recibir soporte transfusional.

Ocasionales:

CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

- Mielotoxicidad: Aunque generalmente es reversible, la mielotoxicidad ha provocado infecciones o complicaciones hemorrágicas en un 4 % y 5 % de los pacientes tratados con Carboplatino, con ocurrencias de muerte relacionada con la droga en menos del 1 % de los pacientes.

La mielosupresión es generalmente más severa en pacientes previamente tratados (especialmente con Cisplatino) y en pacientes con función renal deteriorada. Los pacientes con mal estado general también han experimentado a una incidencia más alta de leucopenia y trombocitopenia severas. La mielosupresión puede exacerbarse cuando se combina Carboplatino con otras drogas supresoras de médula ósea, o formas de tratamiento mielosupresor.

Raras:

- Neutropenia febril: Durante la experiencia poscomercialización se han comunicado casos de neutropenia febril.

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

Se han notificado neoplasias agudas secundarias después de tratamientos citostáticos combinados que contienen Carboplatino.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Fibrosis pulmonar manifestada por opresión torácica y disnea. Para tener en cuenta si se descarta un estado de hipersensibilidad pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes:

- Vómitos: Ocurren en el 65 % de los pacientes, en un tercio son graves, y náuseas en un 15 % más de los pacientes

Los pacientes que han sido previamente tratados (especialmente con cisplatino), parecen ser más propensos a los vómitos. Generalmente, estos efectos desaparecen a las 24 horas del inicio del tratamiento y normalmente responden o se pueden prevenir con la medicación antiemética. Parece que la administración prolongada de Carboplatino, en infusión continua o a dosis diarias administradas durante 5 días consecutivos, puede disminuir la probabilidad de vómitos. La emesis se vio incrementada cuando se administró Carboplatino en combinación con otros agentes emetogénicos.

- Dolor gastrointestinal (17 %).

Ocasionales:

- Diarrea (6 %) y estreñimiento (6 %).

Raras:

- Anorexia: Durante la experiencia post-comercialización se han comunicado casos de anorexia.

Trastornos del sistema nervioso

Ocasionales:

- Neuropatía periférica: Se han observado neuropatías periféricas en un 4 % de los pacientes que recibieron Carboplatino, siendo parestesias leves las más frecuentes. Los pacientes mayores de 65 años y los tratados previamente con cisplatino parecen tener un mayor riesgo de padecer neuropatías periféricas. En la mitad de los pacientes que presentan neuropatía periférica previa inducida por cisplatino, no se observó empeoramiento de su sintomatología durante el tratamiento con Carboplatino.

- Ototoxicidad clínicamente significativa, generalmente manifestada como tinnitus, y otros trastornos sensoriales, tales como trastornos visuales y alteraciones del gusto, sólo se han reportado en el 1 % de los pacientes. En pacientes que han desarrollado una pérdida de la audición como resultado de la terapia con Cisplatino, la disfunción puede persistir o agravarse.

- Un 5 % de los pacientes presentaron síntomas neurológicos centrales que parecen estar relacionados con el uso de antieméticos.

CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

La frecuencia global de reacciones adversas neurológicas parece estar aumentada en los pacientes que reciben Carboplatino en combinación. Aunque la incidencia global de efectos adversos neurológicos periféricos inducidos por Carboplatino es baja, el tratamiento prolongado, particularmente en los pacientes pretratados con cisplatino, puede resultar en neurotoxicidad acumulativa.

Trastornos oculares

Las alteraciones visuales, incluyendo pérdida de visión, se asocian normalmente al tratamiento con altas dosis en pacientes con alteraciones renales.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy frecuentes: Se ha notificado disminución subclínica de la agudeza auditiva en el rango de frecuencias altas (4000-8000 Hz) determinada por audiograma, en el 15 % de pacientes tratados con Carboplatino.

Se han reportado casos muy raros de hipoacusia.

Frecuentes: Se ha notificado tinnitus frecuentemente. La pérdida de audición como resultado del tratamiento con cisplatino puede dar lugar a síntomas persistentes o que empeoran.

A dosis superiores a las recomendadas, en combinación con otros agentes ototóxicos, se ha notificado pérdida auditiva clínicamente significativa en pacientes pediátricos cuando se administró carboplatino.

Trastornos hepatobiliares

Se observó modificación de la función hepática en pacientes con valores basales normales, incluyendo elevación de la bilirrubina total en el 5 %, SGOT en el 15 %, y fosfatasa alcalina en el 24 % de los pacientes. Estas modificaciones fueron generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes. En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy altas de Carboplatino y trasplante autólogo de médula ósea, se produjo elevación grave de las pruebas de función hepática. Hubo casos de necrosis celular hepática aguda y fulminante después de la administración de dosis altas de carboplatino.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes:

- Disminución de clearance de creatinina: El *clearance* de creatinina ha demostrado ser el parámetro más sensible para medir de la función renal en los pacientes que reciben Carboplatino. El 27 % de los pacientes con valor basal de *clearance* de creatinina ≥ 60 ml/min experimentaron una reducción durante la terapia con Carboplatino.

- Aumento del nitrógeno ureico plasmático (14 %).

Ocasionales:

- Aumento de creatinina sérica (6 %)

- Aumento del ácido úrico (5 %).

Los resultados anormales en ensayos de funcionalidad renal son poco comunes, a pesar del hecho de que Carboplatino, a diferencia de cisplatino se administra usualmente sin hidratación con grandes volúmenes de fluidos y/o diuresis forzada. La mayoría de estas anomalías informadas fueron leves y aproximadamente en la mitad de los pacientes resultaron reversibles.

Raras:

- Insuficiencia renal: se produce en raras ocasiones cuando Carboplatino se administra a las dosis habituales, a pesar de administrarse sin hidratación con grandes volúmenes ni diuresis forzada.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes:

- En pacientes con valores basales normales, se ha observado alteración de la función hepática, incluyendo elevación de la SGOT en un 15 % y de la fosfatasa alcalina en un 24 % de los pacientes.

Ocasionales:

- Elevación de la bilirrubina total (5 % de los pacientes).

Estas modificaciones son generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Raras:

- En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy elevadas de Carboplatino y trasplante autólogo de médula ósea, se informaron graves alteraciones de las pruebas de función hepática.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes:

- Alteraciones de los electrolitos: Se observó disminución anormal de los siguientes electrolitos séricos: sodio (29 %), potasio (20 %), calcio (22 %) y magnesio (29 %). Por lo general, no se administró suplemento de electrolitos junto con Carboplatino, y estas anomalías raramente se asociaron a síntomas. La quimioterapia en combinación no incrementó la incidencia de estos cambios electrolíticos.

Raras:

- Se comunicaron casos espontáneos de hiponatremia precoz. Mientras no se clarifique la relación de Carboplatino y otros factores (diuresis, disfunción respiratoria, malignidad, etc.) con la posibilidad de producir hiponatremia, ésta se considerará especialmente en los pacientes que presenten otros factores de riesgo, tales como tratamiento diurético concomitante. La hiponatremia revirtió con la restitución del sodio o la restricción del agua libre.

Trastornos del sistema inmunológico

Ocasionales:

- Hipersensibilidad: En un 2 % de los pacientes aparecieron reacciones de hipersensibilidad a Carboplatino. Estas reacciones alérgicas son comparables a las conocidas para otros compuestos que contienen platino, es decir, rash, urticaria, eritema, prurito

Reacciones de tipo anafiláctico han aparecido en la experiencia poscomercialización. Las reacciones de hipersensibilidad han sido tratadas con éxito con la terapia estándar a base de epinefrina, corticoesteroides y antihistamínicos.

Raras:

- Broncoespasmo e hipotensión.

Trastornos generales

Ocasionales:

- Astenia (8 %), alopecia (3 %) y síndrome gripal (1 %).
- Han aparecido efectos indeseables respiratorios, cardiovasculares, mucocutáneos y genitourinarios en un 5 % o menos de los pacientes.

Raras:

- En menos del 1 % de los pacientes se produjo la muerte por episodios cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolismo, accidente cerebrovascular); no está claro si ello está relacionado con la quimioterapia o con las enfermedades concomitantes.
- Las reacciones que se producen en el lugar de la inyección incluyen enrojecimiento, tumefacción y dolor, según los estudios de seguimiento posteriores a la comercialización. También se han comunicado casos de necrosis asociada con la extravasación.
- Se ha comunicado la aparición de tumores secundarios con la terapia de combinación; sin embargo, no está clara la relación con carboplatino.
- Durante la experiencia post-comercialización se han comunicado casos de hipertensión. En raras ocasiones, se presentó síndrome urémico-hemolítico. Tras la comercialización, se han comunicado casos de malestar general, deshidratación y estomatitis.



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

SOBREDOSIS

No existe antídoto conocido para la sobredosificación por Carboplatino. Cabe esperar que las primeras complicaciones derivadas de la sobredosificación estarán relacionadas con la mielosupresión, así como con la alteración de las funciones hepática y renal. Se ha relacionado la administración de dosis superiores a las recomendadas de Carboplatino con pérdida de visión.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel (011) 4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: Tel (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: Tel (011) 4808-2655/4801-7767

MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Como con todas las preparaciones citotóxicas, deben tomarse precauciones especiales para la manipulación y eliminación seguras.

- Solamente el personal entrenado debe reconstituir o diluir el fármaco. Las mujeres embarazadas no deben estar involucradas en el proceso de manipulación.
- La manipulación debe ser realizada en un área designada, idealmente en un flujo laminar vertical (Gabinete de Seguridad Biológica - Clase II). La superficie de trabajo debe estar cubierta con un papel absorbente apoyado sobre un plástico desechable.
- Debe llevarse una vestimenta protectora adecuada, por ej., guantes de PVC, anteojos de seguridad, ropa y máscaras desechables. En caso de un contacto con los ojos, se debe lavar con cantidades copiosas de agua o solución salina.
- Deben utilizarse jeringas y equipos con ajustes *Luer-Lock*. La posible formación de aerosoles puede reducirse utilizando agujas de gran calibre y agujas con salida de aire.
- Todo el material utilizado, agujas, jeringas, frasco ampollas y otros ítems que hayan estado en contacto con la droga deben ser separados, puestos en bolsas de polietileno con doble sello e incinerados a 1000 °C o más. Los desperdicios deben recibir un tratamiento similar. El desecho líquido puede eliminarse junto con cantidades copiosas de agua.

PRESENTACIÓN

CARBOPLATINO TUTEUR/CARBOPLATINO Polvo Liofilizado para Inyección: Frasco ampolla de 50 mg, 150 mg y 450 mg. Envases con 1, 5 y 10 frascos ampolla.

CARBOPLATINO TUTEUR/CARBOPLATINO 10 mg/ml. Solución Inyectable: Frasco ampolla de 5, 15 y 45 ml. Envases con 1, 5 y 10 frascos ampolla.

CONSERVACIÓN

Los frascos cerrados deben conservarse a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C, al resguardo de la luz.

Las soluciones acuosas de Carboplatino son estables durante 8 horas a temperatura ambiente (25 °C). Se recomienda que las soluciones de Carboplatino que no hayan sido utilizadas se descarten transcurridas las 8 horas de su preparación. Se recomienda proteger las soluciones de la luz y conservar a temperatura ambiente.



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL APROBADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 42.254

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: LABORATORIOS IMA SAIC, Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-31816755- TUTEUR - Prospectos - Certificado N42.254

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.03 17:28:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.03 17:28:44 -03:00



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: Estuche CARBOPLATINO TUTEUR 10 mg/ ml

CARBOPLATINO TUTEUR

CARBOPLATINO 10 mg/ml

Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla por 5 ml.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Carboplatino 10 mg. Excipientes: Manitol, Agua para Inyección c.s.p.

Conservar los frascos cerrados a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, al resguardo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

ESPECIALIDAD MEDICINAL APROBADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 42.254

Lote N°: Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: LABORATORIOS IMA SAIC, Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Nota: Iguales características llevarán los rótulos de los envases conteniendo 5 y 10 frascos ampolla por 5 ml; 1, 5 y 10 frascos ampolla por 15 ml; y 1, 5 y 10 frascos ampolla por 45 ml.



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
CUIL 27250217728



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-31816755- TUTEUR - Rotulo secundario solucion - Certificado N42.254.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.03 17:27:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.03 17:27:53 -03:00



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: Estuche CARBOPLATINO TUTEUR 450 mg

CARBOPLATINO TUTEUR

CARBOPLATINO 450 mg

Polvo Liofilizado para Inyección

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN:

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

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar los frascos cerrados a temperatura ambiente entre 15º y 30ºC, al resguardo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

ESPECIALIDAD MEDICINAL APROBADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 42.254

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: LABORATORIOS IMA SAIC, Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Iguales características llevarán los rótulos por 5 y 10 frascos ampolla



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-31816755- TUTEUR - Rotulo secundario polvo 450 mg - Certificado N42.254

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.03 17:28:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.03 17:28:06 -03:00



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: Estuche CARBOPLATINO TUTEUR 150 mg

CARBOPLATINO TUTEUR

CARBOPLATINO 150 mg

Polvo Liofilizado para Inyección

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN:

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

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar los frascos cerrados a temperatura ambiente entre 15º y 30ºC, al resguardo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

ESPECIALIDAD MEDICINAL APROBADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 42.254

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: LABORATORIOS IMA SAIC, Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Iguales características llevarán los rótulos por 5 y 10 frascos ampolla



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-31816755- TUTEUR - Rotulo secundario polvo 150 mg - Certificado N42.254

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.03 17:28:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.03 17:28:17 -03:00



CARBOPLATINO TUTEUR/ CARBOPLATINO

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: Estuche CARBOPLATINO TUTEUR 50 mg

CARBOPLATINO TUTEUR

CARBOPLATINO 50 mg

Polvo Liofilizado para Inyección

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 1 frasco ampolla.

COMPOSICIÓN:

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

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

Conservar los frascos cerrados a temperatura ambiente entre 15º y 30ºC, al resguardo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA
Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

ESPECIALIDAD MEDICINAL APROBADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 42.254

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824/30, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: LABORATORIOS IMA SAIC, Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Nota: Iguales características llevarán los rótulos por 5 y 10 frascos ampolla.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-31816755- TUTEUR - Rotulo secundario polvo 50 mg - Certificado N42.254

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.03 17:28:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.03 17:28:27 -03:00