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

DISPOSICIÓN Nº 1436

BUENOS AIRES, 22 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-024149-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; 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 y prospectos para el producto SEDACARBO / CARBOPLATINO forma farmacéutica y concentración: Polvo liofilizado para inyección por 50, 150 y 450mg; solución inyectable 10mg / ml autorizado por el Certificado Nº 42.254.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 98 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 25 a 28, 42 a 45 y 59 a 62 y de los proyectos de prospectos de fojas 12 a 24, 29 a 41 y 46 a 58 para la Especialidad Medicinal denominada SEDACARBO / CARBOPLATINO forma farmacéutica y concentración: Polvo liofilizado para inyección por 50, 150 y 450mg; solución inyectable 10mg / ml propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.254 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de

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

DISPOSICIÓN Nº 1436

la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-024149-10-8

DISPOSICION Nº 1436

gg

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

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 29

PROYECTO DE PROSPECTO

SEDACARBO
CARBOPLATINO
Polvo Liofilizado para Inyección
Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

SEDACARBO/CARBOPLATINO, Polvo Liofilizado para Inyección

Cada frasco ampolla de..... contiene:	**50 mg**	**150 mg**	**450 mg**
Carboplatino	50 mg	150 mg	450 mg
Manitol	50 mg	150 mg	450 mg

SEDACARBO/CARBOPLATINO, Solución Inyectable 10 mg/ml

Cada ml de solución contiene:		
Carboplatino		10,0 mg
Manitol		10,0 mg
Agua para Inyección	c.s.p.	1,0 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico derivado de platino.

Clasificación ATC: L01XA02

INDICACIONES

- 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.
- Carcinoma pulmonar de células pequeñas en asociación con otros antineoplásicos.
- Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado en régimen de poliquimioterapia.
- Tratamiento neoadyuvante del carcinoma de vejiga invasivo (estadíos B y C de Jewett) y de la enfermedad avanzada, formando parte de regímenes de poliquimioterapia.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA

1436

ANMAT FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 de 300 a 500 mg/m^2 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/m^2).

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 (ver ***POSOLOGÍA-DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). 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/m^2, 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/mm^3 y el de plaquetas ≥ 100.000 células/mm^3.

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.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO- DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 31

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/m^2 I.V. el día 1, en pacientes con clearance de creatinina basal de 41 a 59 ml/min.
- Carboplatino 200 mg/m^2 I.V. el día 1, en pacientes con clearance de creatinina basal de 16 a 40 ml/min.
- 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 (ABC en mg/ml·min):

$$Dosis\,(mg) = (ABC^*) \times (TFG + 25)$$

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO- DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 32

Nota: con la fórmula de Calvert, la dosis total de Carboplatino se calcula en mg, no en mg/m^2.

ABC*	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.

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

** 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 ≥ 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.

Las soluciones acuosas de Carboplatino son estables durante 8 horas a temperatura ambiente (25ºC). 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.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO- DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 33

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 interaccionar formando un precipitado negro.

CONTRAINDICACIONES

Carboplatino está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa preexistente, mielosupresión severa, hemorragia significativa y antecedentes de reacciones alérgicas severas a Cisplatino, a otros compuestos que contengan platino o a manitol.

ADVERTENCIAS

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

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 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 (ver ***POSOLOGÍA-DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***) 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 a 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, su frecuencia 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

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA

ANMAT FOLIO 34 DE ENTRADAS

estas dosis elevadas, la visión parece recuperarse totalmente o en gran medida en pocas semanas.

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. (Ver ***CONTRAINDICACIONES*** y ***REACCIONES ADVERSAS***).

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/mm^3 o de plaquetas menor a 50.000 cel/mm^3 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 post-tratamiento. 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.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

1436

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 35

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.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO- DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA

ANMAT FOLIO 36 MESA DE ENTRADAS

Embarazo: Categoría D

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 ancianos

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 (ver ***POSOLOGÍA-DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***), 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 subsecuentes deben ajustarse de acuerdo a la tolerancia, según el grado de supresión de la médula ósea. (Ver ***POSOLOGÍA-DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).

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 post-comercialización.

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/mm^3, ocurre en el 25% de los pacientes.

- Neutropenia, con recuentos de granulocitos < 1000/mm^3, ocurrió en el 18% de los pacientes.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.E.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO- DIRECTORA TECNICA
TUTEUR SACIFIA

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 37

- Leucopenia, con recuento de leucocitos < 2000/mm^3, 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. Hacía el día 28, el 90% de los pacientes recuperaron valores de plaquetas > 100.000/mm^3; el 74%, valores de neutrófilos > 2000/mm^3; y el 67%, valores de leucocitos > 4000/mm^3.

- 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:

- 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 post-comercialización se han comunicado casos de neutropenia febril.

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.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO- DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 38

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.

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.

Raras:

- Hipoacusia.

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 anormalidades informadas fueron leves y aproximadamente en la mitad de los pacientes resultaron reversibles.

Raras:

ANMAT - MESA DE ENTRADAS - FOLIO 38

- 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 anormalidades 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 post-comercialización. Las reacciones de hipersensibilidad han sido tratadas con éxito con la terapia estándar a base de epinefrina, corticoesteroides y antihistamínicos.

Raras:

- Broncoespasmo e hipotensión.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO- DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 90

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

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.

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 (ver ***ADVERTENCIAS***).

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.
1. Solamente el personal entrenado debe reconstituir o diluir el fármaco. Las mujeres embarazadas no deben estar involucradas en el proceso de manipulación.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO- DIRECTORA TECNICA
TUTEUR SACIFIA

ANMAT - MESA DE ENTRADAS FOLIO 41

5. 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 arrojarse junto con cantidades copiosas de agua.

CONSERVACIÓN

Los frascos cerrados deben conservarse a temperatura ambiente entre 15° 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.

PRESENTACIÓN

SEDACARBO/ CARBOPLATINO Polvo Liofilizado para Inyección:

Frasco ampollas de 50, 150 y 450 mg. Envases con 1, 5 y 10 frasco ampollas.

SEDACARBO/ CARBOPLATINO 10 mg/ml. Solución Inyectable:

Frasco ampollas de 5, 15 y 45 ml. Envases con 1, 5 y 10 frasco ampollas.

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

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado en: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO- DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA

ANMAT MESA DE ENTRADAS FOLIO 42

PROYECTO DE RÓTULO

SEDACARBO

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
Manitol	50 mg

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 Nº: Fecha de Vencimiento:

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Josefina Gaeta, Farmacéutica.

Elaborado en: Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2870, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

Ricardo M. López
Apoderado
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

FARM. ALEJANDRA VARDARO
CO- DIRECTORA TÉCNICA
TUTEUR SACIFIA