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

Disposición

Número: DI-2023-903-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 1 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2022-38203709-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-38203709-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CARBOPLATINO MICROSULES / CARBOPLATINO, Forma Farmacéutica y Concentración INYECTABLE LIOFILIZADO / CARBOPLATINO 50 mg, 150 mg y 450 mg; aprobada por Certificado Nº 46.206.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CARBOPLATINO MICROSULES / CARBOPLATINO, Forma Farmacéutica y Concentración INYECTABLE LIOFILIZADO / CARBOPLATINO 50 mg, 150 mg y 450 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-06864867-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 46.206, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-38203709-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.01 15:54:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.01 15:54:38 -03:00

MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PROFESIONAL DE LA SALUD

Industria Argentina

CARBOPLATINO MICROSULES

CARBOPLATINO 50 mg-150 mg-450 mg

Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de Administración: IV

Composición

CARBOPLATINO MICROSULES 50 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Carboplatino	50 mg
Manitol	50 mg

CARBOPLATINO MICROSULES 150 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Carboplatino	150 mg
Manitol	150 mg

CARBOPLATINO MICROSULES 450 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Carboplatino	450 mg
Manitol	450 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino.

Código ATC: LO1XA02

INDICACIONES

Carboplatino está indicado para el tratamiento de:

1. Carcinoma ovárico avanzado de origen epitelial como:

Página 1 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

(a) tratamiento de primera línea

(b) tratamiento de segunda línea, después del fracaso de otros tratamientos.

2. Carcinoma microcítico de pulmón.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Carboplatino reacciona con el ADN celular formando uniones cruzadas intra e intercelulares actuando como un agente alquilante bifuncional. La reactividad del ADN se ha relacionado con la citotoxicidad.

Población pediátrica: No se han establecido la seguridad y eficacia del carboplatino en niños.

Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración de carboplatino en seres humanos, existen relaciones lineales entre la dosis y las concentraciones plasmáticas de platino ultrafiltrable total y libre. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del platino total también muestra una relación lineal con la dosis cuando el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min.

La administración de dosis repetidas durante cuatro días consecutivos no produjo acumulación de platino en plasma. Después de una perfusión de 1 hora (20 - 520 mg / m2) los niveles plasmáticos de platino total y platino libre (ultrafiltrable) disminuyen de forma bifásica siguiendo una cinética de primer orden. Para el platino libre la semivida de la fase inicial (t alfa) es aproximadamente de 90 minutos y la semivida de la última fase (t beta) es de aproximadamente 6 horas. Todo el platino libre se encuentra en forma de carboplatino en las 4 horas posteriores a la administración.

Carboplatino se excreta principalmente en la orina, con recuperación de aproximadamente 65% del platino

administrado a las 24 horas. La mayor parte del medicamento se excretó en las primeras 6 horas.

Aproximadamente el 32% de la dosis tomada de carbopaltino se excreta inalterada.

Página 2 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La unión de carboplatino a proteínas alcanza del 85% al 89% durante las 24 horas después de la administración, si bien durante las primeras 4 horas, sólo hasta el 29% de la dosis está unida a proteínas.
Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar ajustes de la dosificación debido a la alteración de la farmacocinética de carboplatino.
Se ha notificado que la eliminación del carboplatino varía de 3 a 4 veces en pacientes pediátricos. Para los pacientes adultos, la bibliografía sugiere que la función renal puede contribuir a la variación en la eliminación del carboplatino.

Datos preclínicos sobre seguridad

El carboplatino ha demostrado ser embriotóxico y teratógeno en ratas. Es mutagénico *in vivo* e *in vitro* y aunque el potencial carcinogénico del carboplatino no ha sido estudiado, se ha comunicado que compuestos con mecanismos de acción y mutagenicidad similares son carcinogénicos.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO

La administración es exclusivamente por vía endovenosa. La dosis recomendada de carboplatino en pacientes adultos no tratados previamente y con función renal normal, es decir, con un aclaramiento de creatinina > 60 ml/min, es de 400 mg/m² como dosis intravenosa única a corto plazo administrada mediante una perfusión de entre 15 y 60 minutos de duración. Alternativamente, se puede usar la fórmula de Calvert indicada abajo para determinar la dosis:

Dosis (mg) = ABC diana (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25]		
ABC diana	Quimioterapia programada	Estado del tratamiento del paciente
5-7 mg/ml·min	Carboplatino como fármaco individual	Previamente no tratado
4-6 mg/ml·min	Carboplatino como fármaco individual	Previamente no tratado
4-6 mg/ml·min	Carboplatino más ciclofosfamida	Previamente no tratado

Nota: Con la fórmula de Calvert, la dosis total de carboplatino se calcula en mg, no en mg/m².
El tratamiento no debe repetirse hasta que hayan transcurrido 4 semanas desde la última administración de carboplatino y/o hasta que el recuento de neu-

Página 3 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

trófilos sea por lo menos de 2.000 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea por lo menos de 100.000 células/mm³.
La dosis inicial debe reducirse en un 20%-25% en pacientes con factores de riesgo tales como tratamiento mielosupresor previo y estado funcional bajo (ECOG-Zubrod de 2-4 o Karnofsky inferior a 80).
Se recomienda la determinación del nadir hematológico mediante hemogramas semanales durante los ciclos iniciales de tratamiento con carboplatino para un ajuste de dosis en los siguientes ciclos de tratamiento.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de carboplatino deberá ser reducida (ver formula de Calvert) y nadires hematológicos y renales monitorizados.
Los pacientes que presentan valores de aclaramiento de creatinina por debajo de 60 ml/min tienen un mayor riesgo de desarrollar mielosupresión grave. La frecuencia de una leucopenia, neutropenia o trombocitopenia se ha mantenido hasta un 25% con las dosis recomendadas a continuación:

Aclaramiento de creatina basal	Dosis inicial (Día 1)
41-59 ml/min	250 mg/m^2 I.V.
16-40 ml/min	200 mg/m^2 I.V.

No existen datos suficientes sobre el uso de carboplatino en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o menor para permitir una recomendación para el tratamiento.
Todas las recomendaciones de dosis anteriores se aplican al ciclo inicial del tratamiento. Las dosis posteriores deben ajustarse de acuerdo a la tolerancia del paciente y el nivel aceptable de mielosupresión.

Tratamiento combinado:
El uso óptimo del carboplatino en combinación con otros fármacos mielosupresores requiere ajustes de la dosis según el régimen y pauta de tratamiento adoptados.

Pacientes de edad avanzada:

Página 4 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En pacientes mayores de 65 años, es necesario ajustar la dosis de carboplatino durante el primer ciclo y los siguientes ciclos de tratamiento.

Población pediátrica:

No hay suficiente información disponible para recomendar una dosis en la población pediátrica.

Modo de uso:

No se deben utilizar agujas o conjuntos intravenosos que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con carboplatino, para la preparación o administración. El aluminio reacciona con carboplatino causando la formación de un precipitado y/o la pérdida de potencia.

Se deben cumplir las medidas de seguridad para sustancias peligrosas en la preparación y administración.

La preparación se debe llevar a cabo por personal que haya sido entrenado en el uso seguro con guantes de protección, mascarilla y ropa protectora.

Reconstitución y dilución

Se disuelve el contenido de cada frasco ampolla en agua destilada a una concentración de 10 mg/ml y luego diluir a concentración más baja, tal como 0,5 mg/ml, con solución de dextrosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9 %

Así administrar en infusión intravenosa continua o intermitente en un lapso de 15-60 min.

Después de la dilución

En uso: La estabilidad fisicoquímica en condiciones de uso ha sido demostrada durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 30 horas a 2-8ºC.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en condiciones de uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario y por lo general no serán más de 24 horas a 2-8°C, salvo cuando la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

CONTRAINDICACIONES

Página 5 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Antecedentes de hipersensibilidad al medicamento, a derivados del platino o al manitol.
- Mielosupresión severa.
- Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina igual o inferior a 30 ml/min).
- Pacientes con tumores sangrantes
- Uso concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

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 de, durante y después del tratamiento con carboplatino. Las dosis inicial de carboplatino, en estos grupos de pacientes, se deberá reducir adecuadamente (ver Posología) y los efectos monitorizados cuidadosamente mediante recuentos sanguíneos frecuentes entre ciclos.

Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los de la quimioterapia concomitante. 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 aditivos.

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 (ver Reac-

Página 6 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

ciones adversas). 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 administracióny 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 (ver Reacciones adversas).

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 (ver Posología).

Precauciones

El carboplatino solo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico cualificado que tenga la experiencia en el manejo de agentes quimioterápicos. Las instalaciones de diagnóstico y tratamiento deben ser fácilmente accesibles para el manejo del tratamiento y las posibles complicaciones.

Se debe monitorizar estrechamente los s recuentos de sangre periférica, las pruebas de función renal y hepática. El recuento sanguíneo deberá realizarse antes del inicio del tratamiento con carboplatino y después, en intervalos semanales. El medicamento debe suspenderse si se observa una depresión anormal de la médula ósea o una función renal o hepática anormal.

Toxicidad hematológica

Página 7 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La leucopenia, neutropenia y trombocitopenia son dosis dependientes y dosis limitantes. Se deberá monitorizar el recuento de sangre periférica durante el tratamiento con carboplatino. Esto permitirá monitorizar la toxicidad y ayudará a determinar el nadir y la recuperación de los parámetros hematológicos, y ayudará en los posteriores ajustes de dosis. La mediana del día del nadir es el día 21 en pacientes que reciben carboplatino como agente único y en el día 15 en pacientes que reciben carboplatino en combinación con otros agentes quimioterápicos. En general, ciclos intermitentes únicos de carboplatino no deben repetirse hasta que los niveles de leucocitos, neutrofilos y plaquetas regresen a los valores normales. Los niveles más bajos de plaquetas se producen generalmente entre los días 14 y 21 del tratamiento inicial. Se observa una mayor reducción en pacientes que han recibido previamente quimioterapia mielosupresora intensiva. Los niveles más bajos de glóbulos blancos se producen generalmente entre los días 14 y 28 del tratamiento inicial. Si los niveles de neutrófilos caen por debajo de 2.000 células/mm^3 o las plaquetas son inferiores a 100.000 células/mm^3, se debe considerar la posibilidad de posponer el tratamiento con carboplatino hasta que sea evidente la recuperación de la médula ósea. Esta recuperación generalmente tarda entre 5 y 6 semanas. Es posible que se necesiten transfusiones y se recomienda reducción de dosis en tratamientos posteriores.

La anemia es frecuente y acumulativa, no obstante raramente requiere transfusión.

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.

Página 8 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 veno -oclusiva

Se han notificado casos de enfermedad hepática veno-oclusiva (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 post-comercialización 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 pacientes 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 renal

La incidencia y gravedad de la nefrotoxicidad puede aumentar en pacientes que presentan insuficiencia renal antes del tratamiento con carboplatino. No está claro si un programa de hidratación apropiado podría superar tal efecto, pero se requiere reducción o suspensión de la dosis en presencia de alteraciones graves en las pruebas de función renal. La alteración de la función renal también es más probable en pacientes que han sufrido nefrotoxicidad previa como consecuencia del tratamiento con cisplatino.

Toxicidad neurológica

Página 9 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Aunque la toxicidad neurológica periférica es generalmente frecuente y leve, limitada a parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes previamente tratados con cisplatino. Se debe llevar a cabo monitorización y exámenes neurológicos a intervalos regulares.

Se han notificado alteraciones visuales, incluyendo la pérdida de visión, después del uso de carboplatino a dosis superiores a las recomendadas en pacientes con insuficiencia renal. Parece que la visión se recupera totalmente o en gran medida en las semanas siguientes a la interrupción de estas dosis altas.

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. 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 Reacciones adversas). El diagnóstico de SLPR se basa en la confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente RMI (Resonancia Magnética por Imagen).

Uso geriátrico

En estudios que incluyeron tratamiento combinado con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes de edad avanzada tratados con carboplatino eran más propensos a desarrollar trombocitopenia severa que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo está disminuida en los pacientes de edad avanzada, se debe considerar la función renal al determinar la dosis.

Otros

Se han notificado defectos auditivos durante el tratamiento con carboplatino. La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños y es más probable que se observe en pacientes tratados previamente con cisplatino. Se han notificado casos de pérdida de audición con inicio tardíoen pacientes pediátricos. Se recomienda un seguimiento audiométrico a largo plazo en esta población.

Página 10 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluyendo carboplatino, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Debe evitarse la vacunación con una vacuna viva en pacientes que reciben carboplatino. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.
No se debe utilizar equipos que contienen aluminio durante la preparación y administración de carboplatino (ver Interacciones).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
El carboplatino puede interaccionar con el aluminio formando un precipitado negro. En la preparación o administración del carboplatino no deben usarse agujas, jeringas, catéteres o equipos intravenosos que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino.
Debido al aumento del riesgo trombótico en el caso de enfermedades tumorales, el uso del tratamiento anticoagulante es frecuente. La alta variabilidad intra-individual de la coagulabilidad durante las enfermedades, y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, puede requerir aumentar la frecuencia del control de la monitorización del INR, si se trata al paciente con anticoagulantes orales.
Uso concomitante contraindicado
- Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad mortal generalizada. (Ver Contraindicaciones)

Uso concomitante no recomendado
- Vacunas vivas atenuadas (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal.
Este riesgo es mayor en sujetos que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad de base. Utilizar una vacuna inactivada, cuando exista (poliomielitis).
- Fenitoína, fosfenitoína: Riesgo de exacerbación de las convulsiones (resultantes de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por el fármaco citotóxico) o riesgo de toxicidad potenciada o pérdida de eficacia del medicamento citotóxico (debido al aumento del metabolismo hepático por fenitoína).

Página 11 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Uso concomitante a tener en cuenta

- Ciclosporina (y por extrapolación tacrolimus y sirolimus): Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
- Tratamiento concomitante con medicamentos nefrotóxicos /u ototóxicos como antibióticos aminoglucosidos, vancomicina capreomicina y diuréticos pueden aumentar la toxicidad, particularmente en paciente con insuficiencia renal, debido a cambios inducidos por carboplatino en el aclaramiento renal.-

Diuréticos del asa: el uso concomitante de carboplatino con diuréticos del asa debería ser abordado con preucación debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulada.

El tratamiento combinado con otros agentes mielosupresores puede requerir cambios de dosis o reprogramación de las dosis para minimizar los efectos mielosupresores aditivos.

Alteraciones en las pruebas del laboratorio:

Con el tratamiento, especialmente con dosis máximas, pueden aumentar los valores séricos de bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas (TGO y TGP), urea, creatinina y disminuir los de calcio, magnesio, sodio y potasio.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Carboplatino puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se ha demostrado que carboplatino es embriotóxico y teratogénico en ratas que recibieron el medicamento durante la organogénesis. No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas.

No se ha establecido la seguridad del carboplatino durante el embarazo. Tanto hombres como mujeres que reciben tratamiento con carboplatino deberán ser informados del riesgo potencial de efectos adversos en la reproducción.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas y usen métodos anticonceptivos efectivos y se les debe informar sobre el riesgo potencial para el feto si se quedan embarazadas durante el tratamiento con carboplatino.

Página 12 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No se debe usar Carboplatino en mujeres embarazadas o en edad fértil que puede quedarse embarazadas a menos que los beneficios potenciales para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el carboplatino se excreta en la leche materna.

Para evitar posibles efectos perjudiciales en bebés lactantes, se deberá suspenderse la lactancia durante el tratamiento con carboplatino .

Fertilidad

Puede aparecer supresión gonadal resultante en amenorrea o azoospermia en pacientes que reciben terapia antineoplásica. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y duración del tratamiento y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de deterioro de la función testicular u ovárica se complica por el uso frecuente de combinaciones de varios antineoplásicos, lo que dificulta la evaluación de los efectos de los agentes individuales.

Se recomienda a los hombres sexualmente maduros, tratados con carboplatino, que eviten la concepción de un hijo durante y hasta 6 meses después del tratamiento y que pidan asesoramiento sobre la conservación del esperma antes de iniciar el tratamiento ya que el tratamiento con carboplatino podría provocar infertilidad irreversible.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, carboplatino puede causar náuseas, vómitos, anomalías en la visión y ototoxicidad, por tanto, se debe advertir a los pacientes del potencial efecto de estos acontecimientos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de reacciones adversas notificadas se basa en una base de datos acumulada de 1.893 pacientes que recibieron carboplatino como agente único y en la experiencia post-comercialización.

Página 13 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La lista se presenta según la clasificación por grupos y sistemas MedDRA, término preferente y la frecuencia utilizando las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes (> 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10);

Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a ≤ 1/100); Raras (≥ 1/10.000 a ≤1/1.000)

Muy raras (< 1/10.000), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación por grupos y sistemas	**Frecuencia**	**Término MedDRA**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	No conocida	Tumor maligno secundario relacionado con el tratamiento
Infecciones e infestaciones	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 cardiacos	Frecuentes	Trastorno cardiovascular*
	No conocida	Insuficiencia cardiaca*
Trastornos vasculares	No conocida	Embolismo*, hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediástínicos	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, rash, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Trastornos musculoesqueléticos

Página 14 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 de sangre y del sistema linfático*

La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis de carboplatino. En pacientes con valores basales normales, se produce trombocitopenia con recuentos de plaquetas inferiores a 50.000/mm^3 en el 25% de los pacientes, neutropenia con recuentos de granulocitos inferiores a 1.000/mm^3 en el 18% de los pacientes y leucopenia con recuentos de leucocitos inferiores a 2.000/mm^3 en el 14% de los pacientes. El nadir normalmente ocurre en el día 21. La mielosupresión puede empeorar por combinación de carboplatino con otros compuestos mielosupresores o formas de tratamiento. La mielotoxicidad es más grave en pacientes tratados previamente, en particular en pacientes tratados previamente con cisplatino y en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con mal estado general también han experimentado aumento de leucopenia y trombocitopenia. Estos efectos, aunque normalmente son reversibles, han dado lugar a complicaciones infecciosas y hemorrágicas en el 4% y 5% de los pacientes que recibieron carboplatino, respectivamente. Estas complicaciones han llevado a la muerte en menos del 1% de los pacientes.

Se ha observado anemia con valores de hemoglobina inferiores a 8 g/dl en el 15% de los pacientes con valores basales normales. La incidencia de anemia se incrementa con el aumento de la exposición a carboplatino.

Página 15 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La mielosupresión puede ser más intensa y prolongada en pacientes con trastorno de la función renal, tratamiento intenso previo, estado funcional bajo y edad por encima de los 65 años.
Con las dosis máximas toleradas de carboplatino administrado como fármaco individual, aparece trombocitopenia, con recuentos mínimos de plaquetas inferiores a 50 x 10^9/l, en alrededor de un tercio de los pacientes. El nadir suele observarse entre los días 14 y 21, con recuperación en el plazo de 35 días desde el comienzo del tratamiento.
También se ha observado leucopenia en alrededor del 20% de los pacientes, pero su recuperación desde el día del nadir (día 14-28) puede ser más lenta y normalmente ocurre en el plazo de 42 días desde el comienzo del tratamiento.
La neutropenia con recuentos de granulocitos inferiores a 1 x 10^9/l ocurre en alrededor de una quinta parte de los pacientes. Se han observado valores de hemoglobina inferiores a 9,5 mg/100 ml en el 48% de los pacientes con valores iniciales normales.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl 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. A tener en cuenta si se descarta un estado de hipersensibilidad pulmonar (ver Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración más abajo).

Trastornos gastrointestinales
Se producen vómitos en el 65% de los pacientes, en un tercio de los cuales es grave. Las náuseas se producen en un 15% adicional. Los pacientes tratados previamente (en particular los pacientes previamente tratados con cisplatino) parecen ser más propensos a los vómitos. Estos efectos suelen retardarse de 6 a 12 horas después de la administración de carboplatino, pueden ser rápida-

Página 16 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

mente controladas y evitadas con medicamentos antieméticos y desaparecen en 24 horas.
Las otras molestias gastrointestinales correspondieron a dolor en el 8% de los pacientes, diarrea y estreñimiento en el 6% de los pacientes. También se han comunicado calambres.

Trastornos del sistema nervioso
Se ha producido neuropatía periférica (principalmente parestesias y disminución de los reflejos osteotendinosos) en el 4% de los pacientes que recibían carboplatino. Parece que tienen mayor riesgo los pacientes mayores de 65 años y los pacientes tratados previamente con cisplatino, así como los que recibían tratamiento prolongado con carboplatino.
Se han producido alteraciones sensoriales (visuales y de gusto) clínicamente significativas en el 1% de los pacientes.
La frecuencia global de efectos adversos neurológicos parece estar aumentada en pacientes que recibieron carboplatino en combinación. Esto también puede estar relacionado con la larga exposición acumulativa.
Las parastesias presentes anteriores al tratamiento, especialmente si están causados por cisplatino, pueden persistir o empeorar durante el tratamiento con carboplatino (ver sección Advertencias).

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:

Página 17 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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
Cuando se administra a dosis normales, el desarrollo de función renal anormal ha sido poco frecuente a pesar de que el carboplatino se ha administrado sin hidratación de fluido de gran volumen y/o diuresis forzada. La elevación de la creatinina sérica ocurre en el 6% de los pacientes, la elevación del nitrógeno ureico en sangre en un 14%, y de ácido úrico en el 5% de los pacientes. Estos son generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser la medida de la función renal más sensible en pacientes que reciben carboplatino. El 27% de los pacientes que tienen un valor de referencia de 60 ml/min o mayor, experimentan una reducción del aclaramiento de creatinina durante el tratamiento con carboplatino.
La insuficiencia renal es más probable en pacientes que han tenido nefrotoxicidad previa como resultado del tratamiento con cisplatino.
Muy frecuentes: La toxicidad renal no suele ser limitante de la dosis en

Página 18 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes que reciben carboplatino, ni requiere medidas preventivas como un gran volumen de hidratación con fluidos o diuresis forzada.
Frecuentes: Insuficiencia renal, definida como una disminución del aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min.

Trastornos del sistema inmunológico
Pueden ocurrir reacciones de tipo anafiláctico, a veces mortales, en los primeros minutos después de la inyección del producto: edema facial, disnea, taquicardia, presión arterial baja, urticaria, shock anafiláctico, broncoespasmo.
Se han reportado casos de fiebre sin causa aparente.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Se han reportado casos de erupción eritematoso, fiebre y prurito. Estas reacciones son similares a las observadas después del tratamiento con cisplatino, pero en algunos casos no hubo reacción cruzada.

Investigaciones:
La disminución en suero de sodio, potasio, calcio y magnesio ocurre en el 29%, 20%, 22% y 29% de los pacientes, respectivamente. En particular, se han notificado casos de hiponatremia temprana. Las pérdidas de electrolitos son menores y en su mayoría cursan sin síntomas clínicos.

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Se han comunicado casos de reacción en el lugar de la inyección (ardor, dolor, enrojecimiento, hinchazón, urticaria y necrosis en relación con la extravasación). Ocasionalmente se ha observado fiebre, escalofríos y mucositis.

Trastornos hepatobiliares

Página 19 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Muy frecuentes: El nivel de fosfatasa alcalina aumenta con mayor frecuencia que SGOT, SGPT o bilirrubina total. La mayoría de estas alteraciones remiten espontáneamente durante el curso del tratamiento.
Raras: Se ha notificado insuficiencia hepática grave (incluyendo necrosis hepática aguda) después de la administración de dosis de carboplatino superiores a las recomendadas.

Comunicación de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de CARBOPLATINO MICROSULES a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.
En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación:

Síntomas

Los síntomas pueden incluir mielosupresión, insuficiencia hepática, renal y auditiva. Se han reportado casos de pacientes que se sentían extremadamente enfermos con diarrea y alopecia con dosis de hasta 1.600 mg/m^2.
El uso de carboplatino en dosis superiores a las recomendadas ha sido asociado a pérdida de la visión (ver Advertencias)

Manejo:

No se conoce un antídoto para la sobredosis de carboplatino. El paciente puede necesitar tratamiento de soporte relacionado con la mielosupresión, la insuficiencia hepática, renal y auditiva.
"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Página 20 de 21
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 658 - 7777"

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

Conservar a temperatura ambiente

preferentemente por debajo de 30°C y al abrigo de la luz

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Presentaciones

CARBOPLATINO MICROSULES 50 mg – 150 mg - 450 mg:

Envases con 1 frasco-ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.206

Dirección Técnica: SAEZ, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

1619 GARIN (Pdo de Escobar) Pcia de Buenos Aires

Tel 0327 - 52628

www.microsules.com.ar

Elaborado:

Fecha última revisión

SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

IF-2023-06864867-APN-DERM#ANMAT

Página 21 de 21

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-06864867-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-38203709 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 16:33:05 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 16:33:06 -03:00