



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-95989332-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-95989332-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 e información para el paciente 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 N° 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 N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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-2023-130813742-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-130812667-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46206, 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 e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-95989332-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.27 22:11:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.27 22:11:32 -03:00

CARBOPLATINO MICROSULES
CARBOPLATINO 50 mg-150 mg-450 mg

Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de Administración: Intravenosa

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

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes antineoplásicos, compuestos de platino.

Código ATC: LO1XA02

INDICACIONES

Carboplatino Microsules está indicado para el tratamiento de:

1. Carcinoma ovárico avanzado de origen epitelial como:

(a) tratamiento de primera línea

- (b) tratamiento de segunda línea, después del fracaso de otros tratamientos.
2. Carcinoma de células pequeñas de pulmón asociado a otros antineoplásicos
 3. Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado en régimen de poliquimioterapia.
 4. Tratamiento neoadyuvante del carcinoma de vejiga invasivo (estadios B y C de Jewett) y de la enfermedad avanzada, formando parte de regímenes de poliquimioterapia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Carboplatino Microsules es un compuesto de platino con propiedades antineoplásicas del cual sólo es activo el isómero cis-diamina (1,1 ciclobutano-dicarboxil) platino. Tiene propiedades bioquímicas similares a cisplatino. Parece que se une al ADN para producir enlaces cruzados intra e intercatenarios que modifican la estructura del ADN e inhiben la síntesis de ADN.

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.

Absorción:

Tras la perfusión IV de una única dosis de carboplatino durante 60 minutos, la concentración plasmática de platino total y platino libre (ultrafiltrable) disminuyen siguiendo una curva bifásica que sigue una cinética de reacción de primer orden. La vida media inicial de platino libre está en el orden de magnitud de 1-2 horas y vida media terminal de 3-6 horas. La vida media inicial de platino total es la misma con una vida media terminal menor (aproximadamente 24 horas). Se alcanza una relación linear aproximada entre la dosis (en el área de 300-500mg/m²) y el área bajo la curva de platino total y libre plasmáticos. La administración de dosis repetidas durante cuatro días consecutivos no produjo acumulación de platino en plasma. El 85% del platino plasmático se une a proteínas en las 24 horas siguientes a la administración, si bien durante las primeras 4 horas, sólo hasta el 29% de la dosis está unida a proteínas.

Distribución:

El volumen de distribución de carboplatino es de 16 litros.

Eliminación

Carboplatino es excretado principalmente por orina, un 30% de la dosis administrada se excreta de forma inalterada. En pacientes con un aclaramiento de creatinina de 60 ml/min o superior, se recupera el 65% y 70% de la dosis administrada a las 12 y 24 horas, respectivamente. El aclaramiento total de carboplatino es de 4,4 litros/hora. La mayor parte del medicamento se excretó en las primeras 6 horas.

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.

Los estudios de toxicidad han demostrado que la administración extravasal de carboplatino causa necrosis del tejido.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Carboplatino Microsules debe ser administrado exclusivamente por vía intravenosa.

La dosis inicial recomendada de carboplatino como agente único en pacientes no tratados previamente con función renal normal, es 360-400 mg/m² administrados como una dosis única intravenosa en perfusión, de 15 a 60 minutos. No se debe de repetir el tratamiento hasta pasadas 4 semanas de la anterior administración de carboplatino, y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 2.000 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea de al menos 100.000 células/mm³.

Para los pacientes que no experimentan toxicidad hematológica (es decir, los recuentos de plaquetas y neutrófilos permanecen por encima de 100.000 y 2.000/mm³, respectivamente) con la dosis anterior, puede incrementarse la dosis de carboplatino en un 25% en tratamiento único o en combinación (por ejemplo, ciclofosfamida).

Se recomienda una reducción de 20 - 25% de la dosis inicial para aquellos pacientes con factores de riesgo como tratamiento mielosupresor previo y estado general bajo (ECOG-Zubrod 2 - 4 o Karnofsky inferior a 80).

Se recomienda la determinación del nadir hematológico mediante recuento sanguíneo semanal durante los ciclos iniciales del tratamiento con carboplatino para un ajuste de dosis en los siguientes ciclos de tratamiento.

Alternativamente, se puede calcular la dosis inicial mediante la fórmula de Calvert. Esta se basa en la función renal (velocidad de filtración glomerular). Reduciendo, por tanto, el riesgo de administrar una dosis insuficiente o una sobredosis dadas las diferencias individuales en cuanto a la función renal.

Fórmula de Calvert: dosis total (mg) = (AUC* diana) x (velocidad de filtración glomerular + 25)

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

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	Tratamiento previo
4-6 mg/ml·min	Carboplatino más ciclofosfamida	Previamente no tratado

La fórmula de Calvert no debería emplearse en pacientes tratados previamente de forma intensiva, a quienes se les haya administrado uno de los tratamientos siguientes:

- mitomicina C
- nitrosourea
- quimioterapia combinada doxorubicina/ciclofosfamida/cisplatino
- terapia combinada incluyendo 5 o más citostáticos
- terapia radiada \geq 4.500 rad en una zona de 20 x 20 cm o en varias zonas

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.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de carboplatino deberá ser reducida (ver fórmula 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

41-59 ml/min

Dosis inicial (Día 1)

250 mg/m² I.V.

16-40 ml/min

200 mg/m² 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.

En pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o inferiores, no existen datos suficientes para recomendar el tratamiento con carboplatino.

Las dosis recomendadas arriba incluidas, están indicadas en los ciclos iniciales de tratamiento. Las dosis siguientes se habrán de ajustar de acuerdo a la tolerancia del paciente y a los niveles aceptables de mielosupresión.

El empleo óptimo de carboplatino en pacientes con deterioro renal requiere un control frecuente de los nadires hematológicos, electrolitos y función renal.

Población pediátrica:

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

Pacientes de edad avanzada:

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

Forma de administración:

Carboplatino Microsules debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa. 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. (ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*)

CONTRAINDICACIONES

- Antecedentes de hipersensibilidad al medicamento, a derivados del platino o al manitol.
- Pacientes con insuficiencia renal grave preexistente (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) a no ser que a juicio del médico los potenciales beneficios del tratamiento superen los riesgos.
- 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 (ver sección *interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Carboplatino Microsules debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la terapia con citotóxicos y sólo cuando el beneficio potencial del tratamiento con carboplatino supere los posibles riesgos. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones.

Debe realizarse una estrecha monitorización de la toxicidad, especialmente en los casos en los que se administren altas dosis del fármaco. Carboplatino es un fármaco altamente tóxico con un margen terapéutico estrecho y su efecto terapéutico generalmente estará asociado a alguna evidencia de toxicidad. Se han de realizar regularmente, recuentos hematológicos y análisis de la función hepática y renal. Se ha de discontinuar el tratamiento si se observa mielosupresión anormal o función renal o hepática anormal

Toxicidad hematológica

La mielosupresión (leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) es dosis-dependiente y es el efecto tóxico limitante de la dosis de carboplatino (*ver sección Posología y forma de administración*).

Se realizarán recuentos periódicos (habitualmente semanales) de sangre periférica en pacientes en tratamiento con carboplatino y en caso de toxicidad se realizarán estos recuentos hasta la recuperación de los valores normales.

Los valores más bajos (nadir) se alcanzan el día 21 (como mediana) en pacientes que reciben carboplatino

como agente único y el día 15 (como mediana) en pacientes que reciben carboplatino en combinación con otros agentes quimioterápicos. En general, no se deben repetir los ciclos de carboplatino como agente único, hasta que los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas hayan recuperado niveles normales. No se debe repetir el tratamiento hasta pasadas 4 semanas de la administración de un ciclo con carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 2.000 células/mm³ y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³.

La anemia, aunque frecuente y acumulativa, raramente requiere transfusión.

En pacientes que han recibido tratamiento previo (en particular con cisplatino) o radiación, la gravedad de la mielosupresión y/o la gravedad de la alteración de la función renal están incrementadas. La dosis inicial de carboplatino en estos pacientes debe reducirse de forma adecuada (*ver sección Posología y forma de administración*) y se han de monitorizar los efectos adversos mediante recuentos hematológicos entre ciclos. Se deben planificar cuidadosamente las dosis y los tiempos de administración de carboplatino en combinación con otros fármacos mielosupresores, con el fin de minimizar los efectos adversos.

En caso de toxicidad hematológica grave, pueden ser necesarias medidas de soporte, la administración de antibióticos en infecciones complicadas, transfusiones de sangre, rescate con trasplante autólogo de médula ósea, trasplante

de células madre de sangre periférica y agentes hematopoyéticos (factores estimulantes de colonias).

Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los de quimioterapia concomitante. Los pacientes con una mielosupresión grave y persistente tienen un alto riesgo de complicaciones infecciosas que incluye casos mortales (*ver sección Reacciones adversas*). Se debe interrumpir el tratamiento con carboplatino si aparece cualquiera de estas reacciones adversas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de anemia hemolítica con presencia de anticuerpos séricos inducidos por medicamentos en pacientes tratados con carboplatino. Este acontecimiento puede ser mortal.

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.

Leucemia secundaria

Se han notificado leucemia promielocítica aguda y síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mielógena aguda (LMA) años después de la terapia con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.

Enfermedad hepática veno -oclusiva hepática

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.

Función hepática

No se dispone de suficiente información para recomendar una posología en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se interrumpirá el tratamiento en caso de observarse insuficiencia hepática.

Función renal

Carboplatino se excreta principalmente por orina. Por ello, se habrá de monitorizar la función renal de los pacientes en tratamiento con carboplatino. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser el parámetro más sensible de medida de la función renal en los pacientes que reciben carboplatino. En pacientes con insuficiencia renal, el efecto de carboplatino en el sistema hematopoyético es más pronunciado y de más larga duración que en pacientes con función renal normal. Las recomendaciones para el ajuste de dosis en estos pacientes se encuentran en la sección Posología y Forma de administración.

A diferencia de cisplatino, carboplatino tiene un bajo potencial nefrotóxico por lo que no es necesaria la hidratación antes y después del tratamiento. A pesar de ello, el tratamiento previo con cisplatino o la administración concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos) puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad (*ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Sistema nervioso central/ función auditiva

Durante el tratamiento con carboplatino se aconseja realizar una evaluación neurológica especialmente en pacientes que han recibido tratamiento previo con cisplatino y en pacientes mayores de 65 años.

Carboplatino puede producir ototoxicidad acumulativa. Se deberán realizar audiogramas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo o cuando aparezcan síntomas auditivos. El deterioro clínicamente significativo de la función auditiva puede requerir una modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento. El riesgo de ototoxicidad puede aumentar con la administración con-

comitante de otros medicamentos ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos) (*ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños. Se han notificado casos de pérdida de audición de aparición tardía en pacientes pediátricos. En esta población se recomienda un seguimiento audiométrico a largo plazo.

Aunque la toxicidad neurológica es generalmente común, moderada y se limita a parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes tratados previamente con cisplatino. Se ha de monitorizar a los pacientes y se han de realizar exámenes neurológicos regularmente.

Se han notificado casos de alteraciones visuales en pacientes con insuficiencia renal incluyendo pérdida de visión, tras la administración de carboplatino a dosis mayores a las recomendadas. La visión se recupera totalmente o en elevada proporción, semanas después de la finalización del tratamiento con dosis altas.

Efectos gastrointestinales

Carboplatino puede provocar vómitos. La incidencia y gravedad de los vómitos puede reducirse con la administración de antieméticos antes del tratamiento o mediante la administración del tratamiento con carboplatino en perfusión intravenosa continua durante 24 horas, o mediante la administración fraccionada de la dosis por vía intravenosa repartida en 5 días consecutivos, en lugar de una dosis única. Los inhibidores selectivos de los receptores de la serotonina tipo 3 (por ejemplo, ondansetrón) o las benzamidas sustituidas (por ejemplo, metoclopramida), pueden ser antieméticos efectivos y se puede considerar una terapia combinada en pacientes que experimenten vómitos graves o en pacientes que no respondan al tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con otros compuestos que contienen platino, se han notificado casos de reacciones alérgicas a carboplatino. Por ello, se debe monitorizar al paciente para detectar posibles reacciones anafilactoides y se debe tener disponible el equipo apropiado y la medicación adecuada (por ejemplo, antihistamíni-

cos, corticosteroides, adrenalina, oxígeno) para el tratamiento de dichas reacciones.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que evolucionaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede causar un infarto de miocardio, *ver sección Reacciones adversas*).

Efecto inmunosupresor/aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo carboplatino, puede provocar infecciones graves o mortales.

En pacientes en tratamiento con carboplatino, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta puede verse disminuida (*ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en pacientes tratados con carboplatino en combinación con quimioterapia. El SLPR es una afección neurológica rara, reversible tras la interrupción del tratamiento, que evoluciona rápidamente, pudiendo incluir convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas (*ver sección Reacciones adversas*). El diagnóstico de la SLPR se basa en la confirmación por pruebas de imagen cerebral, preferentemente Resonancia Magnética.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En la experiencia posterior a la comercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes luego del uso de carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Se debe controlar atentamente a los pacientes con alto riesgo de desarrollar SLT, como los pacientes con un alto índice de proliferación, una elevada carga tumoral y alta sensibilidad a los citotóxicos, y tomar las precauciones necesarias.

Uso en pacientes de edad avanzada

Estudios que incluían el tratamiento combinado con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes ancianos tratados con carboplatino, desarrollaron trombocitopenia grave más frecuentemente que pacientes jóvenes.

Debido a que la función renal está disminuida frecuentemente en pacientes ancianos, se ha de considerar la función renal cuando se determine la dosis (*ver sección Posología y forma de administración*).

Otros

Tanto los pacientes varones como mujeres deben usar métodos anticonceptivos para prevenir la concepción y/o reproducción durante y después del tratamiento con carboplatino. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento (*ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia*).

No se deben utilizar equipos que contengan aluminio durante la preparación y administración (*ver sección Incompatibilidades*).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Carboplatino Microsules se usa generalmente en combinación con otros fármacos antineoplásicos con efectos citotóxicos similares. En estos casos, es probable que se produzca una toxicidad aditiva.

La administración concomitante de carboplatino con fármacos mielosupresores o radioterapia, puede potenciar la toxicidad hematológica.

Se ha notificado un aumento de la incidencia de vómitos tras la administración concomitante de carboplatino con otros fármacos eméticos o tras la administración de carboplatino en pacientes que habían recibido previamente tratamiento con fármacos eméticos.

Debido al aumento del riesgo trombótico en el caso de enfermedades tumorales, el uso del tratamiento anticoagulante es frecuente. En el caso que se decida tratar al paciente con anticoagulantes orales, 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.

Uso concomitante contraindicado

- Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad mortal generalizada. (ver sección *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: Se ha observado una disminución en los niveles séricos de fenitoína con la administración concomitante de carboplatino y 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).

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 aminoglicosidos, 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 precaución debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulada.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben carboplatino y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con carboplatino y durante al menos seis meses después de la última dosis. Se debe recomendar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con carboplatino y durante al menos seis meses después de la última dosis.

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.

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

La fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con carboplatino (*ver sección Datos preclínicos sobre seguridad*). Tanto hombres como mujeres deben buscar asesoramiento para preservar la fertilidad antes del tratamiento con carboplatino.

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.

EFFECTOS 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.

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 ($\geq 1/100$ a < 1/10);

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$)

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, Neutropenia febril, síndrome hemolítico-urémico, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Deshidratación, anorexia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
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*, Síndrome de Kounis
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, rash, eritema, prurito
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	Disminución del aclaramiento de creatinina, aumento de los niveles de urea en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa, alteraciones en los test de función hepática, disminución de los niveles de sodio en sangre, disminución de los niveles de potasio en sangre, disminución de los niveles de calcio en sangre, disminución de los niveles 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 cardiacos

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca y trastornos isquémicos coronarios (ej: infarto de miocardio, parada cardiaca, angina de pecho, isquemia de miocardio).

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/mm³ en el 25% de los pacientes, neutropenia con recuentos de granulocitos inferiores a 1.000/mm³ en el 18% de los pacientes y leucopenia con recuentos de leucocitos inferiores a 2.000/mm³ 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.

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 $50 \times 10^9/l$, 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 $1 \times 10^9/l$ 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.

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

En pacientes tratados con carboplatino, se han observado anomalías visuales como pérdida transitoria de visión (que puede ser completa para luces y colores) y otros trastornos. La mejoría y/o recuperación total de la visión, suele

producirse semanas después de la finalización del tratamiento. Se han notificado casos de ceguera cortical en pacientes con alteraciones renales que reciben altas dosis de carboplatino.

Trastornos del oído y del laberinto

En una serie de audiometrías analizadas, se encontraron alteraciones auditivas fuera del rango de conversación, con deficiencias en el rango de altas frecuencias (4.000-8.000 Hz), con una frecuencia del 15%

Muy raramente se han notificado casos de hipoacusia. Durante el tratamiento con carboplatino, se ha producido una exacerbación del daño del oído debido a un tratamiento previo con cisplatino.

Se han notificado casos de tinnitus y pérdida de audición en pacientes en tratamiento con carboplatino. 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 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 rápidamente controladas y evitadas con medicamentos antieméticos y desaparecen en 24 horas. Los vómitos son más frecuentes cuando se administra carboplatino en combinación con otros fármacos eméticos.

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 renales y urinarios

Tras administrar dosis habituales de carboplatino, el desarrollo de alteraciones en la función renal ha sido poco frecuente, a pesar de que la inyección de carboplatino se realizara sin hidratación con elevado volumen de fluidos y/o sin diuresis forzada. Se ha producido un aumento de la creatinina sérica en un 6% de los pacientes, aumento de los niveles de nitrógeno ureico en sangre en un 14% de los pacientes y un aumento de los niveles de ácido úrico en un 5% de

los pacientes. Habitualmente, en la mitad de los pacientes afectados estos aumentos son moderados y reversibles. El aclaramiento de creatinina ha mostrado ser el parámetro más sensible, para medir la función renal en los pacientes que reciben carboplatino. El 27% de los pacientes con valores basales de 60 ml/min o superiores, experimentan una reducción en el aclaramiento de creatinina durante el tratamiento con carboplatino. El riesgo de nefrotoxicidad inducida por carboplatino (alteración del aclaramiento de creatinina) es más probable a dosis altas o en pacientes que han sido previamente tratados con cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado algunos casos de dermatitis exfoliativa. También se han notificado casos de rash eritematoso, prurito, urticaria y alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de mialgia/artralgia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Se han observado descensos en los niveles de sodio, potasio, calcio y/o magnesio en un 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 la mayoría de los casos tiene lugar sin síntomas clínicos.

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

Se han notificado algunos casos de leucemia mielogénica aguda y síndromes mielodisplásicos, en pacientes tratados con carboplatino, sobre todo cuando se administró carboplatino en combinación con otros agentes leucemogénicos.

Trastornos vasculares

Se han notificado casos de eventos 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 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 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.

Otras reacciones adversas

Se han notificado malignidades secundarias, tras la administración de carboplatino en combinación con otros fármacos citotóxicos.

Ocasionalmente se han observado casos de alopecia, fiebre y escalofríos, mucositis, astenia, malestar y disgeusia.

En casos aislados se ha producido síndrome urémico hemolítico.

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

Se han notificado casos de hipertensión.

Comunicación de reportes 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. TE 03327 – 452629 Interno 104 – 109.

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:

No se conocen antídotos para el tratamiento de la sobredosis por carboplatino. Por ello, se deberán tomar las medidas oportunas para evitar una posible sobredosificación del medicamento. Estas medidas incluyen un cuidadoso cálculo de la dosis, así como la disponibilidad de medios adecuados de diagnóstico y tratamiento.

Una sobredosis aguda con carboplatino puede ocasionar un incremento en la incidencia o gravedad de alguna de las reacciones adversas conocidas del medicamento (por ejemplo, mielosupresión grave, náuseas y vómitos de difícil tratamiento, toxicidad neurosensorial aguda, trastornos de la función auditiva, insuficiencia hepática y renal). Además, puede producirse la muerte. Se ha asociado con pérdida de visión (*ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo*) la administración de dosis de carboplatino más altas de las recomendadas.

La hemodiálisis es parcialmente eficaz si se realiza dentro de las 3 primeras horas después de la administración del fármaco, ya que el platino se une rápidamente y ampliamente a proteínas plasmáticas.

Los signos y síntomas de la sobredosis deben ser manejados con medidas de soporte adecuadas.

"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 - 2247 / 6666

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

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

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

Conservar a temperatura ambiente preferentemente por debajo de 30°C y al abrigo de la luz.

Incompatibilidades

El carboplatino interacciona con el aluminio produciendo la formación de un precipitado negro de platino.

En la preparación o administración de carboplatino no deben utilizarse agujas, jeringas, catéteres o cualquier otro dispositivo de administración intravenosa que contengan aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino. La precipitación puede producir una reducción de la actividad antineoplásica.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Carboplatino Microsules no contiene ningún agente conservante o bacteriostático. Por ello, los viales de este producto son de un único uso. Cualquier resto de solución para perfusión no utilizada debe desecharse.

Instrucciones para la dilución:

Carboplatino puede diluirse antes de la perfusión con solución salina al 0,9% para preparaciones inyectables o con solución de dextrosa al 5%, hasta alcanzar concentraciones de 0,5 mg/ml (500 microgramos/ml).

Para reducir el riesgo microbiológico, la dilución se hará inmediatamente antes de su utilización. Se recomienda realizar una inspección visual de la solución previo a la administración con el fin de comprobar que la solución está libre de partículas. La perfusión debe completarse en las primeras 24 horas tras su preparación y la porción no utilizada debe desecharse.

Se recomienda la utilización de jeringas tipo Luer-Lock y agujas de diámetro grande para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Los aerosoles pueden reducirse también utilizando una aguja con ventilación durante la preparación.

Precauciones para la administración en perfusión de larga duración del concentrado para solución para perfusión: cuando se disuelve Carboplatino concentrado para solución para perfusión en solución salina 0,9% y se almacena durante 24 horas a 25°C, se produce una degradación del principio activo de un

5% de la concentración inicial. Por tanto, no se considera adecuada la disolución de Carboplatino.

en solución salina al 0,9% para perfusiones de larga duración, ya que además de la pérdida de principio activo, puede producirse una conversión de carboplatino a cisplatino, aumentando el riesgo de toxicidad.

Orientaciones para la manipulación segura de agentes antineoplásicos:

- La manipulación de carboplatino debe ser realizada por personal sanitario entrenado en el uso de agentes quimioterápicos.
- Las mujeres embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal sanitario entrenado que manipule carboplatino deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, bata, guantes y mascarillas desechables.
- Realizar la dilución en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.
- Todo el material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza deberá disponerse en bolsas de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura.
- Cualquier derrame o escape deberá tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluida (cloro al 1% disponible), preferiblemente por remojado, y posteriormente con agua.
- Todos los materiales de limpieza deberán desecharse como se ha indicado anteriormente.
- En caso de contacto accidental con los ojos o la piel, lavar inmediatamente con abundante agua, con jabón y agua o con solución de bicarbonato de sodio y procurar atención médica. Se puede utilizar una crema suave para tratar el picor transitorio de la piel. Si los ojos se ven afectados, se debe consultar con el médico.
- Lavar siempre las manos después de quitarse los guantes.

Eliminación:

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

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 – (B1619IEA), Garin (Pdo de Escobar) Pcia de Buenos Aires

Tel 0327 - 452628

www.microsules.com.ar

Elaborado en:



“Este Medicamento es Libre de Gluten”

Fecha última revisión

INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Preparación para la administración

Carboplatino Microsules no contiene ningún agente conservante o bacteriostático. Los viales, por ello, son de un único uso y la porción no utilizada debe desecharse.

Carboplatino puede diluirse en solución salina al 0,9% o con solución de dextrosa al 5%, hasta concentraciones de 0,5 mg/ml. Para reducir el riesgo microbiológico, la dilución se hará inmediatamente antes de su utilización. Se recomienda realizar una inspección visual de la solución previo a la administración con el fin de comprobar que la solución está libre de partículas. La perfusión debe completarse en las primeras 24 horas tras su preparación y la porción no utilizada debe desecharse.

Se recomienda la utilización de jeringas tipo Luer-Lock y agujas de diámetro grande para minimizar la presión y la posible formación de aerosoles. Los aerosoles pueden reducirse también utilizando una aguja con ventilación durante la preparación.

Precauciones para la administración en perfusión de larga duración del concentrado para solución para perfusión:

Cuando se disuelve Carboplatino Microsules concentrado para solución para perfusión en solución salina 0,9% y se almacena durante 24 horas a 25°C, se produce una degradación del principio activo de un 5% de la concentración inicial. Por tanto, no se considera adecuada la disolución de Carboplatino Microsules en solución salina al 0,9% para perfusiones de larga duración, ya que además de la pérdida de principio activo, puede producirse una conversión de carboplatino a cisplatino, aumentando el riesgo de toxicidad.

No deben utilizarse ni para la preparación o administración, agujas o dispositivos de administración intravenosa que contengan partes de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino.

Carboplatino interacciona con el aluminio produciendo la formación de un precipitado y/o una pérdida de potencia.

Medidas de protección

- La manipulación de carboplatino debe ser realizada por personal sanitario entrenado en el uso de agentes quimioterápicos.
- Las mujeres embarazadas evitarán manipular este medicamento.
- El personal sanitario entrenado que manipule carboplatino deberá llevar ropa de protección: gafas protectoras, bata, guantes y mascarillas desechables.
- Realizar la dilución en una zona designada para ello (preferiblemente bajo un sistema de flujo laminar). La superficie de trabajo deberá protegerse mediante un papel absorbente, plastificado y desechable.
- Todo el material utilizado para la reconstitución, administración o limpieza deberá disponerse en bolsas de materiales residuales de alto riesgo para su destrucción mediante incineración a alta temperatura.
- Cualquier derrame o escape deberá tratarse con solución de hipoclorito de sodio diluida (cloro al 1% disponible), preferiblemente por remojado, y posteriormente con agua.
- Todos los materiales de limpieza deberán desecharse como se ha indicado anteriormente.
- En caso de contacto accidental con los ojos o la piel, lavar inmediatamente con abundante agua, con jabón y agua o con solución de bicarbonato de sodio y procurar atención médica. Se puede utilizar una crema suave para tratar el picor transitorio de la piel. Si los ojos se ven afectados, se debe consultar con el médico.
- Lavar siempre las manos después de quitarse los guantes.



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-95989332 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.02 13:51:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.02 13:51:38 -03:00

CARBOPLATINO MICROSULES
CARBOPLATINO 50 mg-150 mg-450 mg

Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de Administración: Intravenosa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

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 perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. *(ver sección 4)*

Contenido del prospecto:

1. Qué es Carboplatino Microsules y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Carboplatino Microsules
3. Cómo usar Carboplatino Microsules
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Carboplatino Microsules
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Carboplatino Microsules y para qué se utiliza

Carboplatino Microsules es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de diferentes tipos de tumores.

Carboplatino actúa impidiendo la proliferación de las células cancerígenas.

Carboplatino Microsules puede utilizarse solo o combinado con otros medicamentos, en el tratamiento de los siguientes tipos de tumores:

- Cáncer de ovario avanzado
- Cáncer de pulmón microcítico (de células pequeñas)
- Cáncer de cabeza y cuello avanzado
- Cáncer de vejiga invasivo y avanzado

2. Que necesita saber antes de empezar a usar Carboplatino Microsules

No use Carboplatino Microsules

- Si es alérgico a Carboplatino o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a medicamentos similares que contienen platinos.
- si sufre problemas renales graves.
- si tiene las funciones de la médula ósea disminuidas.
- si tiene sangrados importantes asociados a tumores.
- si va a ser vacunado de la fiebre amarilla (ver "Uso de Carboplatino Microsules con otros medicamentos")

Consulte con su médico si aplica a usted cualquiera de lo arriba mencionado antes de usarlo.

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico, antes de recibir la infusión de Carboplatino Microsules

- Si tiene dolor de cabeza, alterada la función mental, convulsiones y visión anormal, desde visión borrosa a pérdida de visión
- Si durante el tratamiento presenta alteración de la médula ósea asociada a la disminución en el número de glóbulos blancos (leucopenia, neutropenia) y plaquetas (trombocitopenia). Esta alteración y/o la alteración del funcionamiento del riñón pueden verse agravadas, si ha recibido o está recibiendo tratamiento

con otros medicamentos para el cáncer (en particular con cisplatino) o radiación

- Si durante el tratamiento presenta disminución del número de glóbulos rojos en sangre (anemia).
- Si durante el tratamiento desarrolla cansancio extremo con disminución del número de glóbulos rojos en sangre y con dificultad para respirar (anemia hemolítica), solos o en combinación con niveles bajos en el recuento de plaquetas con aparición anómala de cardenales (trombocitopenia) y enfermedad del riñón caracterizada por orinar poco o nada (síntomas del síndrome hemolítico urémico).
- 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.
- Si tiene problemas de riñón y ha recibido tratamiento previo con otros medicamentos para el tratamiento del cáncer u otros medicamentos que puedan afectar el funcionamiento del riñón.
- Si tiene problemas de hígado.
- Si ha sido tratado con cisplatino o medicamentos similares oncológicos en el pasado, o durante el tratamiento con carboplatino y desarrolla algún signo o síntoma que podría causar anomalías en su sistema nervioso, tales como hormigueo (parestesia) o problemas de oído y visión. o disminución de algunos tipos de reflejos como los osteotendinosos, especialmente si es mayor de 65 años.
- Si durante el tratamiento tiene alteraciones de la visión (especialmente si tiene problemas de riñón).
- Si durante el tratamiento comienza a notar problemas de audición consulte con su médico, ya que podría requerir modificaciones de la dosis o la interrupción del tratamiento.
- Si durante el tratamiento aparecen vómitos. Debido a que carboplatino puede producir vómitos, su médico le puede administrar antes del tratamiento algún medicamento para prevenirlos y/o para reducir su incidencia e intensidad.
- Si presenta síntomas de alergia al fármaco.
- Si tiene que ser vacunado mientras está en tratamiento con este medicamento,

ya que no se deben administrar vacunas de virus vivos o atenuados y además la respuesta a las vacunas muertas o inactivadas puede verse disminuida (ver Uso de Carboplatino Microsules con otros medicamentos).

- Si es un paciente de edad avanzada y está recibiendo tratamiento en combinación con un medicamento llamado ciclofosfamida, ya que puede desarrollar una disminución más grave en el número de plaquetas (trombocitopenia).

Si se encuentra en cualquiera de los casos listados anteriormente, consulte con su médico antes de usar Carboplatino Microsules.

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.

Se deben utilizar métodos contraceptivos eficaces durante y después del tratamiento con carboplatino. Si los pacientes desean tener hijos después de finalizar el tratamiento, se recomienda el consejo genético (ver Embarazo, lactancia y fertilidad).

Su médico le controlará regularmente su estado para comprobar si Carboplatino está teniendo el efecto esperado.

Antes de iniciar el tratamiento y mientras esté en tratamiento con Carboplatino, su médico le puede realizar análisis de sangre de forma periódica, análisis del funcionamiento del riñón y el hígado, exámenes neurológicos y auditivos (audiometría).

Otros medicamentos y Carboplatino Microsules

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Es posible que carboplatino pueda aumentar los efectos adversos y/o modificar

la acción de otros medicamentos como algunos medicamentos que se utilizan para el tratamiento del cáncer, radioterapia o medicamentos que afectan a la coagulación de la sangre (anticoagulantes).

No se debe administrar (uso contraindicado) durante el tratamiento con carboplatino, la vacuna de la fiebre amarilla.

No se recomienda administrar durante el tratamiento con carboplatino, vacunas de virus vivos atenuadas (excepto la vacuna de la fiebre amarilla) y medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (fenitoina y fosfofenitoina).

El médico habrá de valorar durante el tratamiento con carboplatino, la administración de medicamentos que suprimen la actividad de la médula ósea (ciclosporina, tacrolimus y sirolimus), determinados tipos de antibióticos (aminoglucósidos) y determinados tipos de diuréticos (diuréticos del asa).

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Embarazo

No debe utilizar Carboplatino Microsules durante el embarazo. Su médico le informará de los riesgos potenciales de usar Carboplatino Microsules durante el embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

Se deben tomar medidas anticonceptivas eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento con Carboplatino Microsules y al menos 6 meses después de la última dosis. Esta norma es aplicable a los pacientes de ambos sexos. Se recomienda a los pacientes varones en tratamiento con carboplatino que utilicen

medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la finalización del mismo, así como asesoramiento previo al inicio del tratamiento acerca de la conservación del esperma, debido a la posibilidad de padecer infertilidad irreversible debido al tratamiento con carboplatino.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de la influencia de carboplatino sobre la capacidad para conducir y utilizar 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.

Uso de Carboplatino Microsules con los alimentos y bebidas

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

3. Cómo usar Carboplatino Microsules

Carboplatino se administra únicamente por vía intravenosa (goteo) y bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de este tipo de tratamientos. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico establecerá la dosis y la duración del tratamiento más adecuada para usted, de acuerdo a su altura y peso, al estado de su sistema sanguíneo (hematopoyético), del estado de sus riñones y a la respuesta al tratamiento. Se le realizarán análisis de forma regular para controlar su enfermedad.

Su médico le indicará el número de ciclos de tratamiento que usted necesita. Y normalmente habrá un intervalo de 4 semanas entre cada dosis de carboplatino.

Si usa más Carboplatino Microsules del que debiera

Este medicamento le será administrado en un hospital, bajo la supervisión de un médico. Es poco probable que se le administre demasiado o poco, no obstante, si usted recibiera más carboplatino del que debiera, su médico interrumpirá el tratamiento y tratará los síntomas.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Si olvidó una dosis de Carboplatino Microsules

Es muy poco probable que olvide una dosis porque su médico tendrá instrucciones sobre cuándo administrarle el medicamento. Si cree que se ha saltado una dosis, contacte con su médico lo antes posible.

Si interrumpe el tratamiento con Carboplatino Microsules

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes signos y síntomas que pueden indicar una reacción alérgica grave:

- Dolor en el pecho que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis

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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Disminución de las plaquetas (trombocitopenia), disminución de distintos tipos de glóbulos blancos (neutropenia, leucopenia), disminución de los glóbulos rojos (anemia).
- Vómitos, náuseas, dolor en el abdomen.
- Alteraciones en los análisis de sangre (disminución del aclaramiento de creatinina, aumento de los niveles de urea en sangre, aumento de la

fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución de los niveles de sodio en sangre, disminución de los niveles de potasio en sangre, disminución de los niveles de calcio en sangre, disminución de los niveles de magnesio en sangre) y alteraciones en los test de función del hígado.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Infecciones.
- Hemorragia.
- Hipersensibilidad y reacciones de tipo alérgico (anafiláctico).
- Alteraciones del sistema nervioso (neuropatía periférica), sensación de hormigueo (parestesia), disminución de algunos tipos de reflejos como los osteotendinosos, alteraciones sensoriales, disminución del sentido del gusto (disgeusia).
- Alteraciones en la visión, pérdida de visión.
- Alteraciones de los oídos (ototoxicidad).
- Alteraciones en el corazón.
- Alteraciones en la respiración, trastornos en los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial), contracción de la musculatura de los bronquios (broncoespasmo).
- Diarrea, estreñimiento, alteración de las membranas mucosas.
- Caída del cabello (alopecia), alteraciones de la piel.
- Alteraciones en los músculos, tendones, nervios y articulaciones (alteraciones musculoesqueléticas).
- Trastornos en los órganos genitales y urinarios.
- Sensación de cansancio (astenia).
- Alteraciones en los análisis de sangre (aumento de la bilirrubina, aumento de la creatinina, aumento del ácido úrico).

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)

- Algunos tipos de leucemias (como la leucemia mielogénica aguda) y síndromes denominados mielodisplásicos.

- Fallo en la médula ósea, disminución de glóbulos blancos acompañados de fiebre (neutropenia febril), trastorno que ocurre generalmente cuando una infección en el aparato digestivo produce sustancias tóxicas que destruyen los glóbulos rojos y causa una lesión de los riñones (síndrome hemolítico urémico), disminución del número de glóbulos rojos en sangre y dificultad para respirar (anemia hemolítica).
- Deshidratación, falta de apetito (anorexia), disminución de los niveles de sodio en sangre (hiponatremia).
- Disminución del flujo de sangre en el cerebro (accidente cerebrovascular).
- Fallo cardíaco, dolor de pecho, que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis.
- Coágulo o burbuja en la circulación (embolismo), aumento y disminución de la tensión.
- Inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis).
- Urticaria, erupción (rash), enrojecimiento (eritema), picor (prurito).
- Daño (necrosis) del tejido en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección, salida del medicamento del lugar de inyección, enrojecimiento (eritema) en el lugar de inyección, malestar.
- Ceguera producida por daño en algunas zonas del cerebro (ceguera cortical) en pacientes con alteraciones en el riñón.
- Pérdida parcial de la audición (hipoacusia), pitidos en los oídos (tinnitus).
- Alteración inflamatoria de la piel (dermatitis exfoliativa).
- Dolor en los músculos (mialgia) y en las articulaciones (artralgia).
- Daño en el hígado que puede resultar mortal (necrosis hepática fulminante).
- Fiebre.
- Escalofríos.
- Síntomas como dolor de cabeza, alteraciones de las funciones mentales, convulsiones y alteraciones de la visión que pueden ir desde visión borrosa hasta pérdida de la visión (son síntomas del síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, una enfermedad neurológica rara).

- Pancreatitis.
- Infección pulmonar.
- Calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión, latidos cardíacos irregulares, insuficiencia renal o resultados anormales en los análisis de sangre (síntomas de síndrome de lisis tumoral, que puede ser causado por la rápida destrucción de las células tumorales) (ver sección 2).

Comunicación de efectos adversos

Es importante comunicar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente se puede comunicar directamente con el laboratorio Microsules Argentina o con Farmacovigilancia de 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 0800-333-1234”.

5. Conservación de Carboplatino Microsules

Conservar a temperatura ambiente preferentemente por debajo de 30°C. No refrigerar o congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No utilice Carboplatino Microsules después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Información adicional

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

CARBOPLATINO MICROSULES 50 mg:

Carboplatino 50 mg; Excipiente: manitol 50 mg

CARBOPLATINO MICROSULES 150 mg:

Carboplatino 150 mg; Excipiente: manitol 150 mg

CARBOPLATINO MICROSULES 450 mg:

Carboplatino 450 mg; Excipiente: manitol 450 mg

Presentación

CARBOPLATINO MICROSULES 50 mg: 1 Frasco ampolla y 50 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

CARBOPLATINO MICROSULES 150 mg: 1 Frasco ampolla y 50 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

CARBOPLATINO MICROSULES 450 mg: 1 Frasco ampolla y 50 frascos ampolla para uso hospitalario exclusivo.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°46.206

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

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

Ruta Panamericana km 36,5 (B1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar



"Este Medicamento es Libre de Gluten"

Fecha última revisión:



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-95989332 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.02 13:50:09 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.02 13:50:10 -03:00