

Nº Ref.:MT1241888/19

JMC/ANA/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 21864/19

Santiago, 1 de octubre de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Dinka Joyce Basic Eissler, Responsable Técnico y D. Ricardo Muza Galarce, Representante Legal de Pfizer Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1241888, de fecha de 6 de septiembre de 2019, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 6 de septiembre de 2019, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL, registro sanitario Nº F-12762/18.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019090607004321, emitido por Tesorería General de la República con fecha 6 de septiembre de 2019; y

TERCERO: que fertilidad, embarazo y lactancia debe acompañar los estudios o literatura científica correspondiente que avale dicha solicitud; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de Información al profesional para el producto farmacéutico CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL, registro sanitario Nº F-12762/18, concedido a Pfizer Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DR. F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carboplatino Solución Inyectable 450 mg/ 45 mL.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Carboplatino Solución Inyectable está disponible en frasco ampolla de 15 mL de carboplatino como una solución lista para ser usada (RTU), conteniendo 10 mg/mL de carboplatino en agua para inyectable.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

- *Carcinoma ovárico*, (como tratamiento paliativo si el carcinoma ovárico es recurrente después de la quimioterapia primaria con cisplatino).
- *Cáncer de células pequeñas de pulmones*~~pulmón~~
- *Carcinoma de cabeza y cuello*, (del tipo de células escamosas).
- *Carcinoma de la vejiga*.
- *Cáncer del cuello uterino*.

4.2 Posología y método de administración

El carboplatino puede ser administrado ya sea como agente único o en combinación con otros agentes contra el cáncer. El medicamento es solo para uso intravenoso (IV) y tiene que ser administrado mediante infusión IV durante un período de al menos 15 minutos.

La dosificación de carboplatino está basada generalmente en el área de superficie corporal del paciente (m²). Si el paciente es obeso o tiene una severa retención de fluido, debiera utilizarse el peso corporal ideal para estimar la dosis.

En Terapia como agente único se recomienda una dosis inicial de 360 a 400 mg/m².

Quimioterapia de combinación: Combinado con otras drogas citotóxicas se recomienda el uso de carboplatino en una dosis inicial de 300 mg/m².



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

Como regla general, la administración de carboplatino ~~debería~~ repetirse a intervalos cíclicos de 4 semanas.

Puede resultar necesario ajustar la dosificación terapéutica del carboplatino de acuerdo a la condición de la médula ósea y a la función renal tal como sigue:

Médula ósea – Se recomienda para los ajustes de la dosis la determinación de los valores hematológicos durante el tratamiento con carboplatino. En el caso de los pacientes cuyos recuentos de plaquetas y neutrófilos permanezcan por sobre 100.000 y 2000/mm³, respectivamente, la dosis de carboplatino puede aumentarse en un 25%. Sin embargo, no se recomiendan dosis mayores de 125% de la dosis inicial. En el caso de pacientes cuyos recuentos de plaquetas y neutrófilos fluctúan entre 100.000 a 50.000 y entre 2.000 a 500/mm³, respectivamente, no son necesarios ajustes en la dosificación. En el caso de pacientes que experimentan una toxicidad hematológica moderada a severa (es decir, recuentos de plaquetas y neutrófilos menores a 50.000 y 500/mm³ respectivamente), se ~~debería~~ considerar una reducción de la dosificación tanto como agente único o en regímenes de combinación de un 25% ⁶.

Función renal- Los pacientes con valores de ~~la depuración~~clearance de creatinina por debajo de 60 mL/min se encuentran en riesgo de toxicidad por carboplatino, por lo tanto, la dosificación de carboplatino ~~debería~~ reducirse en pacientes con función renal deteriorada de acuerdo a lo indicado a continuación.

Clearance -Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis recomendada (mg/m ²)
41 - 59	250
16 - 40	200

Se aconseja una reducción del 20-25% de la dosis en presencia de riesgo, tales como un bajo nivel de rendimiento, terapias mielosupresoras previas de larga duración y/o una edad por sobre los 65 años; también se aconseja precaución cuando se administre carboplatino a pacientes que han recibido previamente la droga nefrotóxica cisplatino.

El carboplatino solución inyectable puede ser disuelto en agua para inyectables, o en dextrosa al 5% para obtener concentraciones inyectables finales tan bajas como 0,5 mg/mL.

El aluminio reacciona con el carboplatino provocando la formación de un precipitado y pérdida de potencia, por lo tanto, no debería usarse equipamiento que contenga aluminio en la preparación o administración de carboplatino.⁹

Antes de la administración, las soluciones de carboplatino debieran ser inspeccionadas de manera visual en busca de material particulado y ~~decoloración~~. La solución debe ser usada tan pronto como sea posible después de su preparación; la infusión debiera completarse dentro de las 24 horas desde la preparación y eliminarse cualquier residuo (ver sección 6 **Datos farmacéuticos**~~Características farmacéuticas~~).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

4.3 Contraindicaciones

El tratamiento con carboplatino está contraindicado en los siguientes casos:

- En pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad al carboplatino o a otros compuestos que contengan platino (como el cisplatino);
- En presencia de insuficiencia renal grave;
- En presencia de depresión de la médula ósea;
- En presencia de hemorragias significativas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

La administración de carboplatino se debe llevar a cabo bajo la supervisión de médicos completamente capacitados en el uso de medicamentos citotóxicos. Resulta obligatorio un seguimiento preciso de la citotoxicidad, especialmente en el caso de administración de dosis elevadas del medicamento.

El carboplatino es un medicamento altamente tóxico con un índice terapéutico muy limitado y es poco probable que se obtenga un efecto terapéutico si existen evidencias de toxicidad.

~~Función de la médula ósea.~~ Función de la médula ósea

La supresión de la médula ósea (leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) depende de la dosis y representa la toxicidad limitada a la dosis de carboplatino. Se debe realizar en intervalos frecuentes un hemograma de sangre periférica (por ejemplo, semanalmente) en pacientes que reciban carboplatino. Si bien en las dosis recomendadas la toxicidad hematológica del carboplatino normalmente resulta moderada y reversible, podría existir una mielosupresión grave (sobre todo trombocitopenia) en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes que están recibiendo de manera concomitante (o han recibido) otros medicamentos mielosupresores o terapia de radiación. En la sección 4.2 se indica el criterio para el ajuste de la dosis en pacientes que experimentan mielosupresión luego de una dosis de carboplatino; como una alternativa a la reducción de la dosis, es posible retrasar la administración de la dosis terapéutica completa hasta que se recuperen los valores en los conteos de neutrófilos y plaquetas (valores $\geq 2000/\text{mm}^3$ y $100.000/\text{mm}^3$, respectivamente). El tratamiento de la toxicidad hematológica grave consiste en euidades paliativos, tratamiento de soporte, agentes antiinfecciosos para tratar las infecciones que representen complicaciones, transfusiones de productos de la sangre, rescate de médula ósea autóloga, transplante de células madre periféricas y agentes hematopoyéticos (factores estimulantes de colonias).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

Se han informado casos de anemia hemolítica con presencia de anticuerpos serológicos inducidos por el medicamento en pacientes tratados con carboplatino. Este evento puede ser mortal.

~~Se han informado casos de enfermedad venooclusiva (síndrome obstructivo sinusoidal). En algunos casos, fueron fatales.~~

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es un efecto secundario que podría poner en riesgo la vida del paciente. Se debe interrumpir el tratamiento con carboplatino ante el primer signo de anemia hemolítica microangiopática, tales como reducción abrupta de los niveles de hemoglobina concomitante con trombocitopenia, aumento de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre o lactato deshidrogenasa (LDH). Es posible que la insuficiencia renal no sea reversible con la interrupción del tratamiento, por lo que podría ser necesario realizar diálisis al paciente.

Leucemia Secundaria

Se han informado casos de leucemia promielocítica aguda (APL) y síndrome mielodisplásico (MDS)/leucemia mieloide aguda (AML) después de algunos años de tratamiento con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.²⁹

Enfermedad Hepatobiliar

Se han informado casos de enfermedad veno-oclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal). Algunos de ellos fueron mortales.

~~Función renal:~~ Función renal

El carboplatino se excreta principalmente en la orina, por lo que se debe controlar la función renal en pacientes que reciban el medicamento. La depuración de la creatinina parece ser la medición más precisa de la función renal en pacientes que reciben carboplatino. El criterio de ajuste de la dosis para pacientes con deterioro de la función renal se indica en la Sección 4.2. Al contrario que el cisplatino, no se requiere hidratación antes y después del tratamiento con carboplatino, ya que el medicamento tiene un potencial nefrotóxico relativamente bajo, sin embargo, el tratamiento previo con cisplatino o la administración simultánea de otros medicamentos nefrotóxicos (como antibióticos ~~aminoglucósidos~~ aminoglicósidos) podrían aumentar el riesgo de nefrotoxicidad (ver Sección 4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

~~Sistema Nervioso Central (SNC)/Funciones auditivas.~~ Sistema Nervioso Central (SNC)/Funciones auditivas

Se recomiendan exámenes neurológicos de rutina durante el tratamiento con carboplatino, especialmente en pacientes tratados anteriormente con cisplatino y en los mayores de 65

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

años de edad. El carboplatino podría producir ototoxicidad acumulativa. Se deberán realizar audiogramas antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo, o bien cuando se observen síntomas auditivos. El deterioro clínicamente importante de la función auditiva podría requerir modificaciones en la dosificación o la interrupción del tratamiento. El riesgo de ototoxicidad puede aumentar por la administración concomitante de otros medicamentos ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos) (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).³⁰

Se han informado casos de pérdida de la audición de inicio tardío en pacientes pediátricos. Se recomienda realizar un seguimiento audiométrico a largo plazo en esta población.³⁰

~~Efectos GI.~~ Efectos GI

El carboplatino podría producir emesis. Es posible reducir la incidencia y gravedad de la émesis mediante un pretratamiento con antieméticos o al administrar el carboplatino como una infusión IV continua por más de 24 horas, o como administración IV de dosis divididas durante 5 días consecutivos en lugar de una única infusión. Los inhibidores selectivos de tipo 3 (5-HT3), los receptores serotoninérgicos (como el ondansetrón) o benzamidas sustituidas (como metoclopramida) pueden ser antieméticos particularmente efectivos y se podrá considerar la terapia de combinación para los pacientes que experimenten efectos emetogénicos graves o refractarios.

~~Síndrome de Lisis Tumoral (SLT).~~ Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

Se deben monitorear de cerca de todos aquellos pacientes con alto riesgo de contraer SLT, tales como los pacientes con elevados índices proliferativos, alta carga tumoral y alta sensibilidad a los agentes citotóxicos y se deben tomar las precauciones adecuadas.²⁹

~~Reacciones de hipersensibilidad.~~ Reacciones de hipersensibilidad

Como en el caso de otros compuestos complejos de platino, se han informado reacciones alérgicas al carboplatino. Se debe monitorear a los pacientes para detectar posibles reacciones anafilácticas y se debe contar con equipo apropiado y medicación disponible para el tratamiento de tales reacciones (por ej, antihistamínicos, corticosteroides, epinefrina, oxígeno) siempre que se administre carboplatino.

Efectos inmunosupresores/Mayor susceptibilidad a infecciones. La administración de vacunas con virus vivos o vacunas con virus vivos atenuados en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo el carboplatino, podría producir infecciones graves o fatales. Se debe evitar la aplicación de una vacuna con virus vivos en pacientes que reciben tratamiento con carboplatino. Es posible aplicar vacunas con virus muertos o inactivos; sin embargo, la respuesta a tales vacunas podrá ser reducida²².

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

El carboplatino se usa principalmente en combinación con medicamentos antineoplásicos que tienen efectos citotóxicos similares. En estas circunstancias, es probable que exista toxicidad de los aditivos. El uso simultáneo de carboplatino y otros agentes mielosupresores o terapia de radiación podrían potenciar la toxicidad hematológica.

Se ha informado una mayor incidencia de emesis ~~la emesis~~ cuando se usa carboplatino y otros medicamentos emetogénicos de forma simultánea o cuando se administra carboplatino a pacientes que antes habían recibido tratamiento emetogénico ⁹.

La administración simultánea de carboplatino y aminoglicósidos tiene como resultado un mayor riesgo de nefrotoxicidad y/u ototoxicidad, y se debe tener precaución cuando se usan los medicamentos en conjunto. El uso de otros medicamentos nefrotóxicos resulta en una potenciación de los efectos renales del carboplatino ⁹.

El carboplatino interactúa con el aluminio para formar un precipitado negro de platino y pérdida de potencia. No se deben utilizar conjuntos para IV, agujas, catéteres y jeringas que contengan aluminio para la administración del medicamento ⁹.

Se ha observado una disminución de los niveles séricos de fenitoína con la administración concomitante de carboplatino y fenitoína/fosfenitoína. Esto puede llevar a la exacerbación de las convulsiones.³⁰

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se recomienda a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben carboplatino y que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con carboplatino y durante al menos seis meses después de la última dosis. Se recomienda a los hombres con pareja femenina en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carboplatino y durante al menos tres meses después de la última dosis.³⁰

Embarazo

El carboplatino puede provocar daños en el feto cuando se la administra a mujeres embarazadas. El medicamento se debe utilizar durante el embarazo solamente en situaciones que pongan en riesgo la vida de la madre, o en el caso de enfermedades para las que no existan medicamentos más seguros o éstos sean poco efectivos.

Si el medicamento se administra durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe carboplatino, se le deberá informar a la paciente el posible riesgo para el feto. Las mujeres en edad fértil deberían evitar quedar embarazadas mientras reciban tratamiento con carboplatino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

Lactancia

No se ha establecido con claridad si el carboplatino o sus metabolitos que contienen platino se distribuyen por la leche materna. Sin embargo, dado el potencial de reacciones adversas graves en infantes si el medicamento pasara a la leche, se deberá interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

La fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con carboplatino (ver sección 5.3 Datos de seguridad preclínica). Tanto los hombres como las mujeres deben buscar consejos para preservar la fertilidad antes del tratamiento con carboplatino.³⁰

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

No se ha evaluado sistemáticamente el efecto del carboplatino sobre la capacidad para conducir o usar maquinarias.

4.8 Reacciones adversas

Muchos de los efectos adversos de la terapia de carboplatino son inevitables debido a ~~las acciones farmacológicas~~ las acciones farmacológicas del medicamento. No obstante, los efectos adversos suelen ser reversibles si se los detecta oportunamente.

Las reacciones adversas informadas para los distintos sistemas de órganos son los siguientes:

Neoplasia benigna, maligna e inespecífica: Se han informado casos de leucemias mielógenas y síndromes mielodisplásicos en pacientes que recibieron carboplatino, principalmente en combinación con otros agentes potencialmente leucomógenos²².

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: La principal toxicidad y que constituye el mayor factor para limitar la dosis de carboplatino es la supresión de la médula ósea, que se manifiesta como trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y/o anemia⁹⁻²¹². La mielosupresión se encuentra vinculada a la dosis. ~~Los nadires~~ El nadir de leucocitos/granulocitos normalmente se produce dos o tres semanas luego de la administración. La recuperación normalmente es adecuada para permitir la administración de la dosis posterior de carboplatino a las cuatro semanas. La anemia (hemoglobina inferior a 11 g/dL), que puede ser asintomática, se presenta en una proporción importante de pacientes. Este efecto puede ser acumulativo, por lo que se pueden requerir transfusiones, especialmente en pacientes que reciben un tratamiento prolongado (por ejemplo, más de 6 ciclos).

También se ha informado de anemia hemolítica (algunas veces mortal).³⁰

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

Se pueden esperar secuelas clínicas de la toxicidad hematológica y de la médula ósea, como puede ser fiebre, infecciones, sepsis/choque séptico y hemorragias.

Se han reportados casos de Síndrome urémico hemolítico (SHU).³⁰

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Las anormalidades electrolíticas (hipopotasemia, hipocalcemia, hiponatremia y/o hipomagnesemia) ⁹.

Trastornos del sistema nervioso: Se pueden producir neuropatías periféricas, principalmente en la forma de parestesias y de reflejos disminuidos de los tendones.^{9, 11} El efecto, más común en pacientes mayores de 65 años, parece ser acumulativo, y se produce principalmente en pacientes que recibieron un tratamiento prolongado o en aquellos que han recibido tratamiento previo con cisplatino. También se pueden presentar efectos sobre el SNC. En algunos casos, la neurotoxicidad observada con el carboplatino podría ser el resultado de una combinación con algún efecto retrasado del tratamiento previo con cisplatino. Se han reportado casos de disgeusia en pacientes tratados con carboplatino.³⁰

Trastornos oculares: En pacientes tratados con carboplatino se pueden producir anormalidades visuales, como pérdida transitoria de la visión (que puede ser completa para la luz y los colores), u otros trastornos. La mejora, o la recuperación total de la visión normalmente se produce dentro de las semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con el medicamento. Se ha informado ceguera cortical en pacientes con la función hepática disminuida que reciben altas dosis de carboplatino ¹³.

Trastornos del oído y el laberinto: Se ha informado tinnitus y pérdida de la audición en pacientes que recibían carboplatino. ~~El riesgo de ototoxicidad puede aumentar al administrar simultáneamente otros medicamentos ototóxicos (como aminoglicósidos).~~

Trastornos cardíacos: Insuficiencia cardíaca ⁹; trastornos isquémicos de las arterias coronarias (infarto de miocardio, ataque cardíaco, angina, isquemia de miocardio) ²⁸, síndrome de Kounis.³⁰

Trastornos vasculares: Eventos cerebrovasculares ⁹

Trastornos gastrointestinales: Se pueden sufrir náuseas y/o vómitos, generalmente leves a moderados en gravedad, dentro de las 6 a 12 horas de la administración de carboplatino, y podrían persistir hasta por 24 horas o más ^{9, 11}. También se han informado otros trastornos GI como mucositis, estomatitis,³⁰ diarrea, constipación y dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares: Se pueden producir elevaciones leves y generalmente pasajeras de la fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa o bilirrubina séricas ⁹. Se han informado anormalidades marcadas en la función hepática en pacientes tratados con carboplatino en dosis elevadas y trasplante de médula ósea autóloga ⁹.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

Trastornos del sistema inmunológico: Se han informado reacciones alérgicas al carboplatino ⁹. Estas incluyen reacciones de anafilaxis o anafilactoides, hipotensión, broncoespasmo y pirexia. Las reacciones de hipersensibilidad se producen dentro de los minutos posteriores a la administración de carboplatino por vía IV.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: En raros casos se puede observar dermatitis exfoliativa. Se han informado erupción eritematosa, prurito, urticaria y alopecia asociados al carboplatino ⁹.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia/artralgia.⁹

Trastornos renales y urinarios: En raras ocasiones se han informado insuficiencias renales agudas. **Síndrome urémico hemolítico.** ~~Síndrome urémico hemolítico.~~ Se pueden producir aumentos leves y transitorios de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en sangre ^{9, 14, 15}. El riesgo de nefrotoxicidad inducido por carboplatino (como deterioro en la depuración de la creatinina) se vuelve más evidente en dosis elevadas o en pacientes tratados anteriormente con cisplatino.

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración: Astenia, síntomas gripales, reacciones en el lugar de la inyección ⁹.

4.9 Sobredosis

No se conocen antídotos para la sobredosis de carboplatino, por lo que se deberán tomar todas las precauciones posibles para evitar una sobredosis; esto incluye conocer cabalmente el potencial riesgo de una sobredosis, calcular con atención la dosis a administrar y contar con las instalaciones adecuadas para el diagnóstico y tratamiento. La sobredosis aguda de carboplatino podría provocar un aumento de sus efectos tóxicos esperados (como mielosupresión grave, náuseas y vómitos intratables, toxicidad neurosensorial grave, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, etc.). Podría desencadenar la muerte. La hemodiálisis sólo resulta efectiva, incluso apenas en parte, hasta 3 horas después de la administración, dada la rápida y extensa unión del platino a las proteínas plasmáticas. Los signos y síntomas de sobredosis se deben tratar con cuidados paliativos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacodinámico: Agente antineoplásico, compuesto de platino.

Mecanismo de acción: El carboplatino se une al ADN y provoca una unión cruzada de las dos hebras de ADN. Esto modificará la configuración de la hélice e inhibirá la síntesis de ADN. El efecto probablemente sea independiente del ciclo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

Propiedades farmacodinámicas: El carboplatino es un compuesto de platino, cis-diamina (1,1-ciclobutano-dicarboxil) platino, con efecto antitumoral. Las propiedades bioquímicas son similares a las del cisplatino.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Luego de una dosis única por infusión IV durante 60 minutos, la concentración plasmática de platino total y platino libre (ultra filtrado) se reducirá biofásicamente conforme a la cinética de primer orden. La vida media inicial de platino libre se encuentra en la orden de 1 a 2 horas y la vida media terminal entre las 3 y 6 horas. El platino total tiene la misma vida media, mientras que la vida media terminal es inferior (unas 24 horas). Se logra una relación aproximadamente lineal entre la dosis (entre los 300 - 500 mg/m²) y el ABC plasmático de platino total y en plasma. Las dosis repetidas de carboplatino durante cuatro días consecutivos no provocan acumulación de platino en plasma. Veinticuatro horas después de la administración de la dosis, el 85 % del platino en plasma estará ligado a proteínas.

Distribución: El volumen de distribución de carboplatino es de 16 litros.

Eliminación: El carboplatino se elimina principalmente por la orina, donde se elimina el 30 % de la dosis sin transformar. En pacientes con depuración de la creatinina de 60 mL/min o superior, se recupera entre el 65 % y el 70 % de la dosis luego de 12 a 24 horas, respectivamente. La depuración total del carboplatino es de 4,4 litros/hora.

5.3 Datos de seguridad preclínica

LD₅₀ para el carboplatino IV es para ratones y ratas, respectivamente 150 y 61 mg/kg, y por encima de los 31,1 mg/kg para perros. Los órganos objetivo principales luego de una administración única fueron el sistema hemolinfopoyético, los riñones y el tracto gastrointestinal. Se investigaron los efectos tóxicos luego de dosis repetidas en ratones, ratas y perros. Los órganos objetivo principales fueron el sistema hemolinfopoyético, el tracto gastrointestinal, los riñones, el hígado y los órganos reproductivos, tanto en machos como en hembras.

El tratamiento de las ratas, machos y hembras, con carboplatino IV antes del apareamiento y hasta la implantación provocó mayor letalidad fetal y menos fetos vivos. El tratamiento de ratas preñadas con carboplatino IV durante la organogénesis (días 7-17) provocó un retraso en el desarrollo fetal y el crecimiento, y menor crecimiento posnatal. El tratamiento en ratas desde el día 17 de embarazo durante el período de lactancia y hasta el destete no provocó ningún efecto en el nacimiento o la viabilidad o en el desarrollo de la progenie.

El carboplatino resultó genotóxico en la mayoría de los análisis *in vitro* e *in vivo* que se han realizado. Los estudios de toxicidad han demostrado que la inyección extravasal provocará necrosis tisular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

~~Agua para inyectables e.s.p.~~ **Conforme a última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

6.2 Período de eficacia

24 meses.

6.4 Condiciones de almacenamiento

A no más de 25°, protegido de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso conteniendo frasco ampolla de polipropileno de alto impacto grado médico tapón de goma de halobutilo y sello de cápsula de aluminio con cubierta plástica flip-off.

Estuche de cartulina impreso que contiene frasco ampolla etiquetado de polipropileno, tapón de goma y sello de aluminio.

6.6 Instrucciones para uso/manejo

Se deben seguir las precauciones habituales para la manipulación y preparación de los medicamentos citotóxicos cuando se reconstituya o administre carboplatino.

Precauciones especiales para infusión IV prolongada: El carboplatino diluido en solución de cloruro de sodio al 0,9 % y conservado a 25 °C sufre una degradación del 5 % de la concentración inicial durante 24 horas ⁷. Además, se considera que las soluciones de cloruro de sodio al 0,9 % no son adecuadas para la infusión de carboplatino, no sólo por la pérdida del medicamento activo, sino también dada la posibilidad de conversión a cisplatino, con un riesgo de mayor toxicidad ⁷. Por lo tanto, se recomienda no diluir el carboplatino en cloruro de sodio al 0,9 % cuando esté destinada a la infusión IV prolongada ⁸.

El personal deberá recibir capacitación sobre las buenas técnicas para la reconstitución y la manipulación. Las enfermeras que estén embarazadas deberán ser excluidas del trabajo con carboplatino.

La preparación se debe realizar en una zona designada y lo ideal sería contar con una campana vertical de flujo laminar, con la superficie de trabajo cubierta con papel absorbente forrado con plástico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

Se debe tener cuidado para evitar la inhalación de partículas y la exposición de la piel al carboplatino.

Se deberá utilizar ropa de protección adecuada, como guantes de PVC, gafas de seguridad, batas descartables y máscaras.

Se recomienda usar dispositivos de cierre para armar las jeringas y los sets, de manera que se eviten pérdidas.

En caso de contacto con los ojos, enjuagar con agua o solución salina. Si la piel entra en contacto con el medicamento, lave con abundante agua y en ambos casos consulte con un médico. Busque atención médica inmediata si ingiere o inhala el medicamento.

Se deberá incinerar todo material, agujas, jeringas, viales y otros artículos utilizados que podrían haber entrado en contacto con medicamentos citotóxicos. La excreta se debería tratar de manera similar. Se llevarán las superficies contaminadas con abundantes cantidades de agua.

Documento referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 4.0 5.0

PFIZER CHILE S.A

Depto. Médico

Av. Cerro El Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes Santiago Chile.

DEPARTAMENTO MÉDICO.

Teléfono: 2-22412035

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

7. REFERENCIAS

1. Cannera R, Bragman K, et al. Carboplatin: current status and future prospects. *Cancer Treat. Rev.*, 15: 17-32, 1988.
2. Albert DS. Clinical pharmacology of carboplatin. *Semin. Oncol.*, 17: 6-8, 1990.
3. Muggia FM. Overview of carboplatin: replacing, complementing, and extending the therapeutic horizons of cisplatin. *Sem. Oncol.*, 16: 7-13, 1989.
4. Alberts DS, Mason-Liddil N. Carboplatin in the treatment of ovarian cancer. *Sem. Oncol.*, 16: 19-26, 1989.
5. Raghavan D, Perez R, et al. Carboplatin for small cell lung cancer: progress toward greater efficacy and reduced toxicity. *Sem. Oncol.*, 21: 1-8, 1994.
6. Van Der Wall E, Beijnen JH, Rodenhuis S. High dose chemotherapy regimens for solid tumors. *Cancer Treat. Rev.*, 21: 105-132, 1995.
7. Cheung, YW, et al. Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin and tetraplatin in commonly used intravenous solutions. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 44: 124-130, 1987.
8. Allsopp MA, et al. The degradation of carboplatin in aqueous solutions containing chloride or other selected nucleophiles. *Int. J. Pharmaceutics*, 69: 197-210, 1991.
9. McEnvoy GK ed. *American Hospital Formulary Service 2008 – Drug Information*.
10. Beale PJ, Kelland LR, Judson IR. Platinum agents in the treatment of cancer. *Fecha Opin. Invest. Drugs*, 5: 681-693, 1996.
11. Canetta R, et al. Carboplatin: the clinical spectrum to date. *Cancer Treat. Rev.*, 12: 125-136, 1985.
12. Ten Bokkel Huinink WM. Current status of chemotherapy for ovarian carcinoma. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 24: 583-585, 1987.
13. O'Brien MER, et al. Blindness associated with high-dose carboplatin. *Lancet*, 339: 558, 1992.
14. Reed E, Jacob J. Carboplatin and renal dysfunction. *Ann. Intern. Med.*, 110: 409, 1989.
15. Smit EF, et al. Carboplatin and renal function. *Ann. Intern. Med.*, 110: 1034, 1989.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

16. Harrap KR. Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative. *Cancer Treat. Rev.*, 12: 21-33, 1985.
 17. Rose WC, Schurig JE. Preclinical antitumor and toxicologic profile of carboplatin. *Cancer Treat. Rev.*, 12: 1-19, 1985.
 18. Van Echo DA, Egorin MJ, Aisner J. The pharmacology of cisplatin. *Sem. Oncol.*, 16: 1-6, 1989.
 19. CBDCA Clinical Brochure – Division of Cancer Treatment, 1981.
 20. Physicians' Desk Reference, 48th Ed., p. 664, 1994.
 21. Reynolds JEF ed. Martindale – The extra pharmacopeia. The Pharmaceutical Press, 13th edition, London 1993.
-

Referencia 22-27: CDS Revision Date September 15, 2008

22. Lincoff A, Racanelli T. Carboplatin. Clinical Expert Report to support revisions to the Core Data Sheet. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. September 2008.
 23. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function *J Clin Oncol* 1989; 7:1748-1756.
 24. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian-cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:520–528.
 25. Reyno LM, Egorin MJ, Canetta RM, et al. Impact of cyclophosphamide on relationships between carboplatin exposure and response or toxicity when used in the treatment of advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1156–1164.
 26. Ghazal-Aswad S, Tilby MJ, Lind M, et al. Pharmacokinetically guided dose escalation of carboplatin in epithelial ovarian cancer: Effect on drug-plasma AUC and peripheral blood drug-DNA adduct levels. *Annals of Oncology* 1999; 10:329-334.
 27. Carboplatin Injection. Module 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions. CTDP-8100-00- 00. August 2007.
-

Referencia 28: CDS Revision Date October 2009

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBOPLATINO SOLUCIÓN INYECTABLE 450 mg/45 mL

28. Lincoff A, Carboplatin. Clinical Expert Report to support revisions to the Core Data Sheet. Safety and Risk Management, Pfizer Inc. October 2009.

Referencia 29: CDS Revision Date August 11, 2017

29. 2.5 Clinical Overview to support updates to section 4.4 special warnings and precautions for use of the Core Data Sheet, August 2017.

Referencia 30: CDS Revision Date July 2019

30. 2.5 Clinical Overview to Support Updates to Sections 4.2, 4.4, 4.5, 4.6 and 4.8 of the Core Data Sheet, July 2019.

